

DEVELOPPEMENT TECHNOLOGIQUE
ET BIOPHARMACEUTIQUE DE FORMES GALENIQUES
A LIBERATION CONTROLEE
A BASE DE SELS DE LITHIUM

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

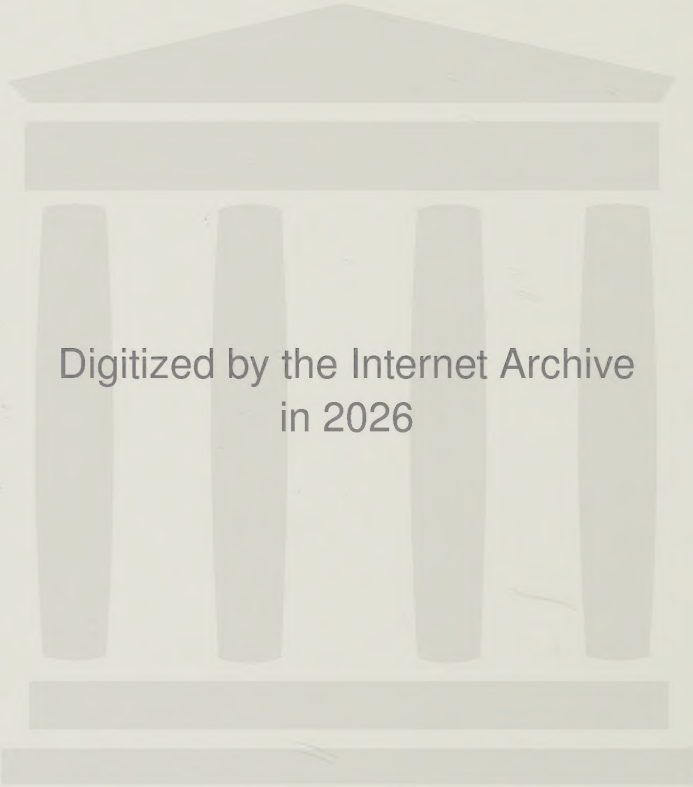
par

Kimon VENTOURAS

d'ATHENES (Grèce)

Thèse No 1746

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**DEVELOPPEMENT TECHNOLOGIQUE
ET BIOPHARMACEUTIQUE DE FORMES GALENIQUES
A LIBERATION CONTROLEE
A BASE DE SELS DE LITHIUM**

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

par

Kimón VENTOURAS

d'ATHENES (Grèce)

Thèse No 1746

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs P. Buri, professeur ordinaire et directeur de thèse, P. Boymond, professeur ordinaire (Section de pharmacie — Genève) et R. Straub, professeur ordinaire (Faculté de médecine — Genève), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 24 mai 1976

Le doyen :
Jean Muller

Thèse No 1746



J'exprime ici ma profonde reconnaissance au professeur P. Buri, tant pour son aide que pour les encouragements et l'intérêt qu'il a bien voulu me témoigner au cours de ce travail entrepris sous sa direction.

J'adresse tous mes remerciements aux professeurs P. Boymond et R. Straub qui ont accepté de faire partie du jury, ainsi qu'au professeur J. Tronchet, président de la Section de pharmacie, qui a bien voulu présenter cette thèse à la Faculté des sciences.

Je tiens à exprimer ma plus vive reconnaissance aux docteurs R. Grosclaude et P. Andrey, respectivement président du Conseil d'Administration et directeur général de Vifor S.A., Genève, qui m'ont accordé la possibilité de réaliser ce travail.

Je remercie le docteur P. Dick, médecin-chef de la Clinique universitaire de Bel-Air qui, en plus de ses nombreux conseils, s'est chargé des essais cliniques.

Enfin, ma reconnaissance s'adresse à tous mes collègues du laboratoire de pharmacie galénique, en particulier aux docteurs E. Doelker et C. Crevoisier pour l'aide et l'intérêt qu'ils ont manifesté pour ce travail, à Mademoiselle A.L. Meuwly pour son assistance technique, à Madame J. Blanc pour la dactylographie du texte et à Monsieur J.P. Vuagniaux pour la réalisation des schémas.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON PAYS

T A B L E D E S M A T I E R E S

Avant-propos	p. 1
I. Introduction et généralités	2
I.1 Formes galéniques à libération contrôlée	2
I.1.1 Définition	2
I.1.2 Avantages et intérêt	5
I.1.3 Inconvénients et limites	6
I.2 Lithium	7
I.2.1 Historique	7
I.2.2 Situation actuelle	9
I.2.3 Formes à action prolongée existantes à base de sels de lithium	12
I.2.4 Justification et but du travail	14
I.3 Technologie des formes galéniques à libération contrôlée	15
I.3.1 Formes galéniques enrobées	16
I.3.1.1 Comprimés	17
I.3.1.2 Microgranules et granulés	18
I.3.1.3 Poudres et gouttelettes	19
I.3.1.4 Micelles (= nano-encapsulage)	20

I.3.2	Incorporation du principe actif dans des matrices	p. 20
I.3.2.1	Matrices cireuses	21
I.3.2.2	Matrices insolubles	21
I.3.2.3	Matrices hydrophiles	23
I.3.2.4	Matrices obtenues par floculation	23
I.3.2.5	Matrices polymérisées sous forme de perles	24
I.3.2.6	Capsules de gélatine molles "dépôt"	25
I.3.3	Procédés physico-chimiques	26
I.3.3.1	Résines échangeurs d'ions	26
I.3.3.2	Formation de sels et de complexes	27
I.4	Description des méthodes choisies	28
I.4.1	Microgranules enrobés	28
I.4.1.1	Intérêt et avantages de la méthode	28
I.4.1.2	Procédés de préparation	29
I.4.2	Matrices hydrophiles	32
I.4.2.1	Intérêt et avantages de la méthode	32
I.4.2.2	Procédés de préparation et revue de la littérature	33

II.	Fabrication des microgranules et contrôle <i>in vivo</i>	p. 36
II.1	Choix de l'appareillage et des produits	36
II.2	Mode opératoire	37
II.3	Contrôle de la vitesse de libération	41
II.3.1	Processus de libération	42
II.3.2	Choix de la méthode de dissolution	45
II.3.3	Mode opératoire	46
II.3.4	Résultats et interprétation	50
II.3.4.1	Influence de l'épaisseur de l'enrobage	52
II.3.4.2	Influence du pH	52
II.3.4.3	Estimation de la reproductibilité	56
II.4	Conclusions	56

III.	Fabrication des comprimés type matrice hydrophile et contrôle <i>in vitro</i>	p. 62
III.1	Choix des produits et des appareils	62
III.2	Mode opératoire	63
III.3	Libération <i>in vitro</i>	65
III.3.1	Considérations théoriques	66
III.3.1.1	Variation des paramètres de dissolution au cours du test de libération	71
III.3.1.2	Paramètres dimensionnels des comprimés de sulfate de lithium	73
III.3.1.3	Considérations sur le modèle de libération	77
III.3.2	Interprétation des résultats	78
III.3.2.1	Reproductibilité de fabrication	81
III.3.2.2	Influence du pH sur la libération du sulfate et du carbonate de lithium	86
III.3.2.3	Influence des enzymes dans le milieu de dissolution	91
III.3.2.4	Influence de la vitesse d'agitation	93
III.3.2.5	Influence de la force ionique	95
III.3.2.6	Influence de la surface de dissolution	98
III.3.2.7	Influence de la dimension des granulés	100
III.3.2.8	Influence de la dimension des particules de sulfate de lithium	102
III.3.2.9	Influence de la concentration en gomme hydrophile	
III.3.2.10	Influence de la concentration en résine R	106

III.3.2.11	Influence de la force de compression	p. 108
III.3.3	Contrôle de stabilité	113
III.4	Conclusions	118

IV.	Essais <i>in vivo</i>	p. 120
IV.1	Introduction	120
IV.2	Partie expérimentale	121
IV.2.1	Méthodologie et protocole expérimental	121
IV.2.2	Dosage du lithium dans les urines et le plasma	124
IV.3	Résultats et interprétation	126
IV.3.1	Sels de lithium en solution	126
IV.3.2	Comprimés expérimentaux	131
IV.3.3	Essais cliniques avec les comprimés industriels	134
	Conclusions générales et résumé	142
	Bibliographie	143

AVANT - PROPOS

Les sels de lithium sont utilisés avec succès en psychiatrie depuis une dizaine d'années. Cependant, le traitement est souvent rendu difficile par l'apparition d'effets secondaires indésirables. Ces troubles se produisent même avec des lithiémies peu élevées et en particulier les deux premières heures après l'absorption du médicament sous sa forme classique. De même que l'activité thérapeutique du lithium dépend de sa concentration plasmatique, ses effets secondaires correspondent généralement aux pics des taux sanguins enregistrés après l'administration. De plus, la posologie, avec les comprimés conventionnels, exige plusieurs prises par jour.

Dans le but de réduire ou de supprimer ces effets secondaires et de diminuer les prises quotidiennes, nous avons développé des formes galéniques orales à libération contrôlée dans le temps, correspondant à une lithiémie régulière et dépourvue de pics.

I. Introduction et généralités

I.1 Formes galéniques à libération contrôlée

I.1.1 Définition

Nous avons adopté ce terme général pour parler de l'ensemble des médicaments qui, à dessein, ne libèrent pas immédiatement leur principe actif. Cette dénomination comprend toutes les formes galéniques qui permettent de prévoir et de contrôler la mise à disposition de la substance médicamenteuse dans l'organisme, donc d'influencer son activité biologique. Ils s'opposent, dans une classification, aux médicaments conventionnels à doses uniques ou répétées.

Si la terminologie française qui caractérise ces différents médicaments prête parfois à confusion ou demeure imprécise, la nomenclature anglo-saxonne¹⁻³, encore plus riche en synonymes, ne facilite pas la compréhension. Certains termes correspondent à des procédés de fabrication ou à des modes de libération bien précis.

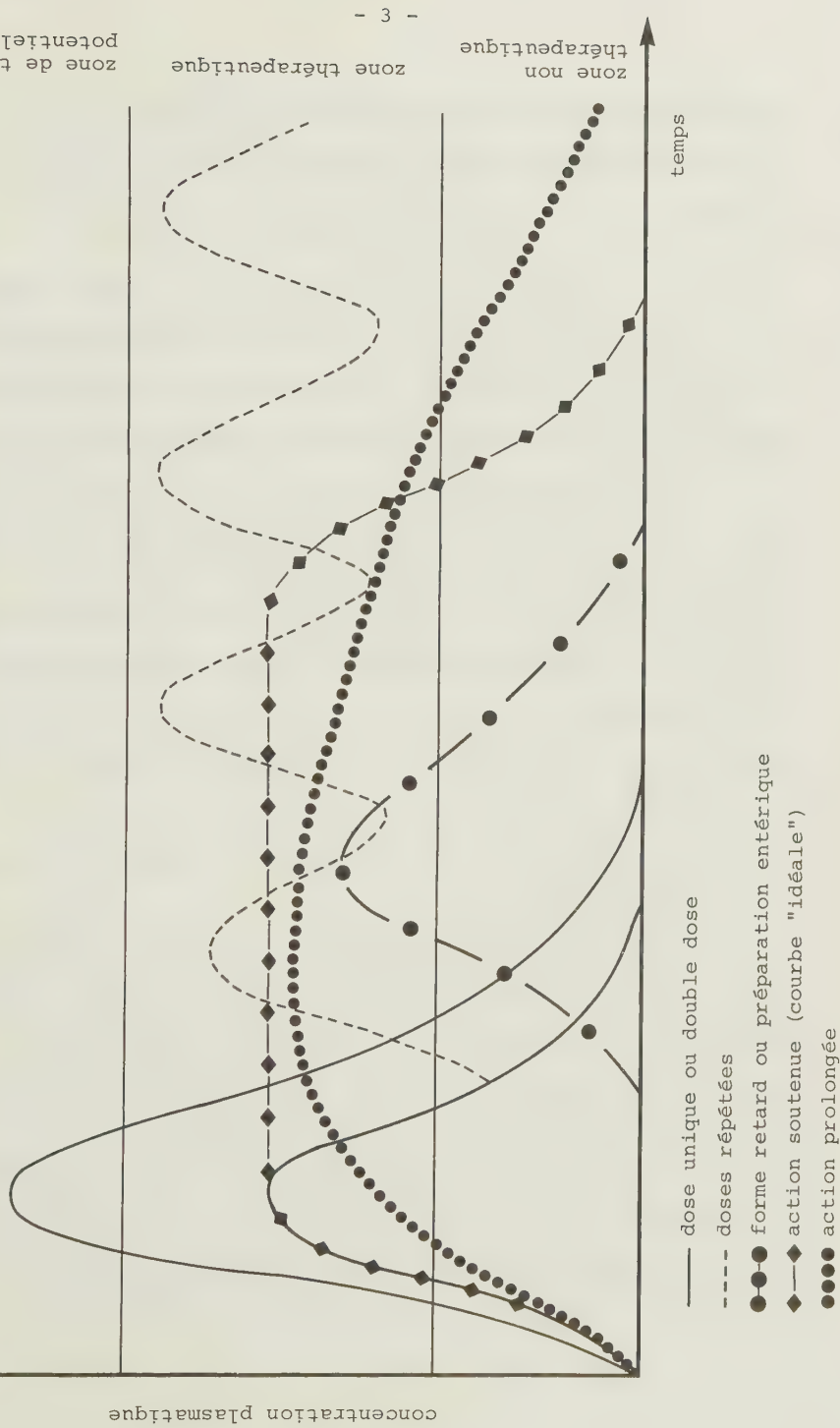
Nous essaierons donc de clarifier ces définitions, en nous aidant d'un schéma très théorique (fig. 1).

Formes galéniques à action prolongée (prolonged action, long acting, extended action, gradual release, slow release, timed release, depot dosage forms)

Dans ce cas, une partie du principe actif est rapidement libérée, pour permettre un début d'action thérapeutique après un laps de temps comparable à celui obtenu avec un médicament

FIGURE 1

Profils plasmatiques dans différentes conditions d'administration ou de posologie



classique. Puis des quantités supplémentaires de principe actif sont libérées progressivement, maintenant la concentration du médicament dans la zone thérapeutique pendant un temps plus ou moins long.

L'objectif recherché lors de l'emploi de ces formes consiste à obtenir une réponse biologique plus uniforme qu'avec un médicament classique, à diminuer le nombre de prises quotidiennes et les effets indésirables obtenus avec des doses répétées⁴.

Les formes galéniques à action soutenue (sustained action, sustained release), ne représentent qu'un cas particulier de la situation générale décrite ci-dessus. Il s'agit de conditions de libération théoriques où, après libération de la dose initiale, la libération constante du médicament se fait à la même vitesse que l'élimination de la substance. On obtiendrait, dans ces conditions idéales, une concentration plasmatique qui ne varie pas en fonction du temps.

Formes galéniques retard

Dans la pratique, cette dénomination est souvent confondue, à tort, avec les formes à action prolongée. Il s'agit en réalité de médicaments dont le début de la libération est retardé. Après un temps de latence, la vitesse de libération peut être semblable à celle d'un médicament conventionnel.

Les formes entériques représentent un bon exemple de cette catégorie de formes galéniques : la mise à disposition du principe actif ne commence que lorsque le médicament parvient

au niveau de l'intestin, mais la dose totale peut être libérée très rapidement à cet endroit.

Formes galéniques à action répétée (repeated action, double release)

Ces préparations contiennent deux doses, parfois plus, dont la première est libérée rapidement après administration, les doses suivantes n'étant disponibles qu'après un certain temps. La courbe plasmatique correspondant à ce type de médicaments présente un profil semblable à celle obtenue avec des prises répétées d'un médicament conventionnel, soit une courbe en dents de scie.

Les autres termes proposés par la littérature ne sont que des synonymes des principales catégories citées ci-dessus, ou correspondent éventuellement à de légères nuances.

I.1.2 Avantages et intérêt

Comparés aux formes traditionnelles, ces médicaments présentent différents avantages ou propriétés intéressants^{1,3-7} :

- Diminution du nombre de prises quotidiennes, d'où simplification du travail de distribution dans les hôpitaux.
- Possibilité de traitement continu, puisque le principe actif est également libéré progressivement pendant la période nocturne. La diminution du nombre de prises quotidiennes réduit également la discontinuité du traitement due à l'oubli, à la négligence ou à l'irrégularité de l'administration du médicament. Ce facteur est particulièrement important lors d'un traitement ambulatoire à long terme.

- Augmentation des chances d'obtenir des taux plasmatiques situés dans la zone de concentration thérapeutique.
- Prolongation de l'action de certains médicaments, abandonnés en raison de leur durée d'activité très brève.
- Diminution des effets secondaires dus aux pics de taux plasmatiques obtenus avec les médicaments conventionnels⁸⁻¹⁰.

I.1.3 Inconvénients et limites

Dans certains cas, l'administration de ces médicaments présente certains inconvénients et leur préparation sera parfois à éviter^{3,7,11,12} :

- Difficulté ou impossibilité d'interrompre rapidement l'action pharmacologique du médicament si l'on constate chez le malade des effets secondaires graves ou des manifestations d'intoxication.
- Accumulation de certaines substances dans l'organisme.
- Efficacité faible ou nulle du médicament, si le principe actif est peu absorbé par la muqueuse intestinale.
- Danger si la zone toxique est très proche de la zone thérapeutique pour un médicament à toxicité élevée ou si les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination d'un principe actif varient considérablement d'un individu à l'autre.
- Rôle du facteur économique, le développement de ces préparations exigeant une recherche plus poussée et des précautions particulières au niveau de la fabrication et du contrôle.

Enfin, on peut relever certains inconvénients, qu'il est possible d'éviter, dus principalement à des cas particuliers de formulation :

- Mauvaise biodisponibilité de certains principes actifs si la formulation n'est pas judicieuse^{13,14}.
- Toxicité de certaines matrices insolubles¹⁵.
- Difficulté d'incorporer de grandes quantités de principe actif, par exemple dans le cas des microgranules.
- Modification de la vitesse de dissolution et en général de la vitesse d'absorption dues aux variations du pH observées le long du tractus gastro-intestinal ou d'un individu à l'autre¹⁶. Des remarques semblables peuvent être formulées pour les enzymes^{17,18}.
- Difficulté ou impossibilité d'administrer un demi-comprimé (dans le cas de comprimés enrobés ou de comprimés à double noyau), si l'on désire une posologie plus précise.

I.2 Lithium

I.2.1 Historique

Depuis 1818, date à laquelle il a été isolé par *Arfwedson* dans les laboratoires *Berzelius* en Suède, le lithium a trouvé de nombreuses applications, dont plusieurs d'ordre thérapeutique¹⁹⁻²¹.

Il y a environ un siècle, *Lipowitz* a découvert que l'acide urique était solubilisé par les sels de lithium. Ils ont

donc été utilisés aussitôt chez des patients souffrant de calculs urinaires. Cette application a cependant été abandonnée dès qu'on s'est aperçu que les sels de lithium ne pouvaient pas solubiliser les urates de sodium et de potassium.

Vers 1940, les sels de lithium ont été utilisés comme sels diététiques pour remplacer le sodium. Mais certaines intoxications graves et même quelques cas mortels ont contraint la "Food and Drug Administration" à retirer ces sels de la Pharmacopée américaine.

Le bromure de lithium a été employé comme antiépileptique; il serait en effet un des bromures aux propriétés hypnotiques les plus marquées.

On a également remarqué que le lithium s'accumulait dans les tumeurs cancéreuses, après injection intraveineuse. Cette constatation a suggéré à certains auteurs²² que l'irradiation de neutrons lents pouvait entraîner la destruction des tumeurs tissulaires.

Enfin, on a signalé encore d'autres applications très variées (diabète sucré, adjuvant dans les pâtes dentifrices etc.).

Le premier utilisateur du lithium en psychiatrie est probablement *Lange*²³, en 1897. Il administra des sels de lithium à des patients souffrant d'arthrite et de dépression.

C'est seulement en 1949 que *Cade*²⁴, un psychiatre australien, cherchant d'autres effets du lithium, a mis en évidence son action sédatrice chez les cobayes. Plus tard, les premières expériences d'administration de lithium à des patients hospitalisés souffrant de psychoses maniaco-dépressives ont été couronnées d'un grand succès. Depuis, des recherches parallèles ont été entreprises

en Australie, en France, au Danemark et, peu à peu, aux Etats-Unis également; cependant, ce dernier pays a fait preuve d'une grande méfiance à la suite de l'utilisation dangereuse du lithium dans les sels diététiques.

L'importance actuelle du lithium dans la thérapeutique psychiatrique et l'étude de ses propriétés pharmacologiques, sont dues aux travaux de *Schou* et à une équipe de psychiatres danois de l'Institut psychiatrique de l'Université d'Aarhus à Risskov. Leurs recherches sur l'animal²⁵⁻²⁷ et sur l'homme avec des essais en double aveugle^{28,29}, ont mis en évidence, avec une rigueur statistique certaine, son effet prophylactique dans les rechutes cyclothymiques.

I.2.2 Situation actuelle

Propriétés pharmacologiques

Le mécanisme d'action du lithium dans les psychoses maniaque-dépressives n'est pas encore connu. Il semble qu'il intervienne indirectement par ses effets sur les électrolytes³⁰⁻³⁴, qui influencent considérablement le métabolisme des amines cérébrales³⁴⁻³⁷.

Cependant, des travaux cliniques de plus en plus nombreux^{28,29,33,38-40} montrent son importance thérapeutique dans le traitement prophylactique contre les rechutes maniaque-dépressives⁴¹⁻⁴⁶ et son action sédatrice dans la phase maniaque^{21,47-50}.

Selon *Schou*⁵¹, l'action du lithium s'avère modérée dans les cas de dépressions, mais, selon *Eyssette* et coll.⁵², ce

cation est efficace dans les dépressions récidivantes et les états dépressifs dits involutifs.

Plusieurs revues d'ensemble récentes^{19-21,37,53} analysent les controverses sur la valeur thérapeutique du lithium. D'autres revues^{29,51,53-55} servent de guide pour son utilisation lors de l'établissement d'un traitement. Il est important de noter que l'interruption de la prise du médicament entraîne des rechutes, ce qui oblige à un traitement de longue durée.

Sels utilisés en thérapeutique

Tous les sels de lithium sont relativement toxiques^{37,56,57}. Le tableau 1 indique les sels utilisés actuellement en thérapeutique psychiatrique.

Tableau 1

Sels utilisés en thérapeutique psychiatrique

Sels utilisés	Mval Li^+ /g de sel
Acétate de lithium	15,15
Adipate de lithium	6,56
Aspartate de lithium	—
Carbonate de lithium	27,03
Citrate de lithium	10,60
Gluconate de lithium	4,71
Mono-glutamate de lithium	6,53
Sulfate de lithium	18,20

Le choix du sel à utiliser dans les formes médicamenteuses dépend plus de critères galéniques et économiques que thérapeutiques. Cependant, des auteurs ^{58, 59} ont trouvé récemment une répartition du lithium dans l'organisme différente selon les sels utilisés.

Traitement conventionnel et effets toxiques

L'élaboration et la continuation d'un traitement au lithium sont souvent difficiles en raison de certains effets secondaires ⁴⁷⁻⁵¹, (troubles gastro-intestinaux, nausées, tremblements fins, asthénies musculaires), qui apparaissent même avec de basses lithiémies.

Ces troubles se manifestent plus intensément dans les 2 premières heures après l'administration du médicament ⁶⁰⁻⁶³. Ils correspondent généralement aux pics de taux plasmatiques observés peu après la prise du lithium sous la forme galénique habituelle.

Ces effets secondaires, d'intensité variable, se distinguent des complications toxiques dues à un surdosage ou à une insuffisance fonctionnelle rénale ^{64, 67}; celles-ci se manifestent par des symptômes différents : état nauséux important, diarrhées, tremblements, somnolence inhabituelle, vertiges, dysarthrie et coma.

Comme l'on sait, les zones de concentrations plasmatiques thérapeutiques ^{48, 67-70} du lithium sont relativement proches des zones potentiellement toxiques.

Son absorption est rapide par le tractus gastro-intestinal ^{71, 72}, mais sa distribution vers les tissus et les os est

plutôt lente^{27,72}. Son élimination par voie urinaire est presque totale, mais la vitesse varie considérablement d'un sujet à l'autre et probablement aussi selon l'état mental normal ou pathologique de l'individu^{33,48}. L'ensemble de ces paramètres provient d'une accumulation temporaire dans le plasma, ce qui entraîne l'apparition de pics. Pour ces raisons, mais aussi pour adopter une posologie propre à chaque patient, les traitements aux sels de lithium doivent être accompagnés d'un contrôle fréquent des taux plasmatiques.

Mais il faut remarquer que dans les conditions habituelles de traitement, le contrôle de la lithiémie varie considérablement en fonction des temps d'administration et que sans indication de la répartition quotidienne exacte de ceux-ci, les taux ne sont que des indications très approximatives.

I.2.3 Formes à action prolongée existantes à base de sels de lithium

Ces dernières années, quelques travaux concernant des formes à action prolongée de lithium ont été effectués dans différents pays. Parmi les ouvrages officiels, le "British Pharmaceutical Codex", Addendum 1971, a cité le premier une préparation de lithium, "Slow lithium carbonate tablets BP", contenant 400 mg de sel; la préparation doit libérer progressivement le médicament pendant plusieurs heures. La Pharmacopée Britannique 1973 a repris cette préparation comme monographie, avec les limites de libération.

*Amåisen et Sjögren*⁷³ ont étudié la dissolution et la biodisponibilité de comprimés conventionnels et de comprimés à action prolongée de sulfate de lithium. Leur procédé de fabrication⁷⁴ consiste à former une matrice plastique inerte renfermant le lithium et libérant le principe actif par diffusion à travers les pores de la matrice insoluble. Ils constatent l'absence de pics plasmatiques et une biodisponibilité totale pour une dissolution complète en environ 7 heures.

*Coppen et coll.*⁷⁵ ont testé une forme galénique à action prolongée à base de carbonate de lithium, administrée une fois par jour, à raison de 1600 mg. Après une semaine nécessaire à l'obtention de l'équilibre, les taux plasmatiques se situent dans la zone thérapeutique. Aucun renseignement sur la biodisponibilité de cette forme n'est donné, mais *Cadwell et coll.*⁷² prétendent que cette formulation présente une absorption incomplète.

*Fyrø et coll.*⁷⁶ ont étudié les taux plasmatiques et les effets secondaires, après administration à des volontaires, de comprimés conventionnels de carbonate de lithium et de deux différentes formes à action prolongée de sulfate de lithium (*Durules*^R, *Lipetts*^R). Ils ont mis en évidence l'absence de pics plasmatiques après l'administration des comprimés à action prolongée, par comparaison aux pics obtenus avec les comprimés conventionnels.

*Matussek et coll.*⁶² ont mis en évidence la diminution des effets secondaires, après administration d'une forme à action prolongée de sulfate de lithium, par comparaison avec des comprimés conventionnels d'acétate de lithium.

*Consbruch et coll.*⁷⁷ ont étudié trois formes galéniques commerciales différentes : des comprimés ordinaires d'acétate de lithium et des comprimés à action prolongée de carbonate et de sulfate. Après administration unique de 24 mval de lithium pour chaque préparation, les auteurs ont observé de fréquents vomissements avec les comprimés ordinaires et des pics d'absorption moins importants pour les formes à action prolongée.

*Otto et coll.*⁷⁸ ont comparé différentes formes à action prolongée de sulfate de lithium, présentant différentes vitesses de libération, grâce à un procédé de matrice cireuse.

I.2.4 Justification et but du travail

Pour résoudre les différents problèmes rencontrés lors d'un traitement conventionnel à long terme aux sels de lithium, nous nous sommes orienté vers l'étude d'une forme à action prolongée. Le but de cette forme est d'assurer une libération progressive du lithium dans le tractus gastro-intestinal, évitant les pics d'absorption indésirables en raison de concentrations momentanées proches de la zone potentiellement toxique et de variations rapides de la lithiémie. Cette nouvelle forme doit également permettre de réduire la posologie à 2 prises par 24 heures.

Le présent travail se propose uniquement de rendre compte de cette étude, sans référence aucune à la valeur thérapeutique des sels de lithium, qui a fait l'objet de nombreux travaux.

Le but principal de notre recherche est donc l'étude technologique et biopharmaceutique de formes galéniques à action prolongée de sels de lithium, dont nous avons déjà décrit les conditions de libération.

De plus, nous chercherons à éviter toute influence, sur la libération du principe actif, des variations de pH, des enzymes, de la motilité et d'autres facteurs physiologiques le long du tractus gastro-intestinal. Enfin, nous nous efforcerons d'atteindre une biodisponibilité voisine de 100%.

I.3 Technologie des formes galéniques à libération contrôlée

L'activité d'un médicament peut se prolonger selon deux principes^{79,80} :

- en freinant la vitesse d'élimination par des moyens chimiques⁸¹ ou physiologiques^{82,83} ;
- en retardant la mise à disposition du médicament dans l'organisme, c'est-à-dire en prolongeant le temps nécessaire pour que la molécule soit disponible pour l'absorption.

De nombreuses techniques sont actuellement à disposition du galéniste pour modifier et contrôler la vitesse de libération et de dissolution d'un principe actif et font l'objet de plusieurs revues générales^{2,84-89}.

On peut classer ces procédés en trois catégories principales :

- Enrobages.
- Incorporation de la substance active dans différents types de matrices.
- Procédés physico-chimiques.

Pour situer et justifier le choix des techniques auxquelles nous avons recouru pour résoudre notre problème, nous examinerons dans ce chapitre les différents moyens galéniques permettant d'obtenir des formes médicamenteuses à libération contrôlée.

I.3.1 Formes galéniques enrobées

Les enrobages destinés à assurer une libération contrôlée du principe actif forment une barrière, soluble ou insoluble, qui empêche le contact libre immédiat entre le milieu de dissolution et le principe actif.

Sans aborder l'énumération et la description des enrobages modernes, rappelons simplement qu'il est possible d'en distinguer deux types :

1. Enrobages solubles, libérant le principe actif après leur propre désagrégation ou dissolution. Ces processus se réalisent grâce à la solubilité dans un certain pH du tractus gastro-intestinal ou par hydrolyse enzymatique. Avec ce type d'enrobage, on constate souvent de grandes fluctuations de la vitesse d'absorption, d'un individu à l'autre ou même chez le même individu. En effet, elle dépend des caractéristiques physiologiques très variables de chaque sujet, telles que pH gastro-intestinal, temps de transit ou activité enzymatique⁹⁰⁻⁹².
2. Enrobages insolubles perméables, permettant la libération par diffusion à travers la membrane à la suite de son hydratation ou à travers les pores. Ces derniers se forment

lors de la préparation de la membrane ou à la suite de la dissolution de constituants hydrosolubles incorporés dans le film⁹³⁻⁹⁶. Pour les enrobages perméables, la libération s'effectue en 3 temps :

- pénétration du milieu de dissolution à travers la membrane enrobante,
- dissolution du principe actif à l'intérieur de la forme galénique,
- diffusion du principe actif dissous à travers la membrane poreuse ou hydratée.

Dans le but de prolonger l'action d'un médicament, les enrobages peuvent être appliqués sur différents supports, solides ou liquides. Par ordre décroissant de leurs dimensions, on peut citer les comprimés, les microgranules et les granulés, les poudres amorphes ou cristallines, les gouttelettes de principes actifs et enfin les micelles.

Nous adopterons cet ordre pour passer en revue les différentes formes galéniques enrobées à libération contrôlée. Les différents types d'enrobage peuvent être appliqués sur chacune de ces formes galéniques, le processus de libération dépendant de la nature du film et non de la forme galénique elle-même.

1.3.1.1 Comprimés

L'application des enrobages sur les comprimés s'effectue en turbine, en lit d'air fluidisé ou par compression.

Cette dernière technique s'applique principalement aux comprimés à double libération ou à action répétée⁹⁷. Ces préparations contiennent deux doses, l'une incorporée dans la couche extérieure du comprimé, libérée immédiatement après administration, l'autre séparée par un film entéro-soluble et formant le noyau du comprimé. Cette seconde dose n'est libérée qu'après destruction de l'enrobage gastro-résistant.

Les comprimés revêtus d'un film entérique entrent dans la catégorie des médicaments dits retard, puisque le principe actif ne se trouve disponible pour l'absorption qu'après un certain délai.

I.3.1.2 Microgranules et granulés

Deux méthodes permettent d'obtenir des microgranules avant leur enrobage. La première consiste à fixer la substance médicamenteuse sur des noyaux à base de sucre, par couches successives, grâce à des agents liants appropriés. Cette opération s'effectue généralement en turbine. Dans le second procédé, le principe actif est le principal constituant des microgranules. Après mélange avec les excipients nécessaires, la masse peut être comprimée⁹⁸ ou soumise aux procédés de pelletisation et de sphéronisation^{99,100}.

Les microgranules ou les granulés peuvent être recouverts, pour un même médicament, d'enrobages offrant différentes vitesses de dissolution ou diverses perméabilités et mélangés pour obtenir les conditions de libération désirées.

Non enrobés, ils peuvent être ajoutés pour assurer une dose initiale rapidement disponible. Le mélange des particules ainsi obtenu peut être comprimé^{101,102} ou enfermé dans des capsules gélatineuses^{9,103}.

I.3.1.3 Poudres et gouttelettes

Le développement relativement récent de différents procédés technologiques permet l'enrobage par micro-encapsulation d'unités très petites, telles que des particules de poudres ou des gouttelettes. Chaque particule ainsi enrobée par des films appropriés possède les caractéristiques de la libération contrôlée propres au type d'enrobage.

Les principales techniques de micro-encapsulation sont les suivantes¹⁰⁴ :

- Fluidisation¹⁰⁵⁻¹⁰⁷
- Dessiccation par nébulisation¹⁰⁸⁻¹¹¹ (spray drying)
- Congélation par nébulisation^{112,113} (spray congealing)
- Coacervation¹¹⁴⁻¹¹⁶
- Polymérisation interfaciale¹¹⁷⁻¹¹⁹

D'autres méthodes n'ont pas encore trouvé une large application pratique, telles que celles du cylindre rotatif à orifices multiples, du dépôt par attraction électrostatique ou du dépôt par le vide.

I.3.1.4 Micelles (= nano-encapsulation)

Une méthode récemment décrite¹²⁰ permet l'enrobage de micelles de dimensions variant de 20 à 250 nm. Ce procédé consiste à former des micelles par solubilisation d'une solution aqueuse de principe actif dans un solvant faiblement polaire. On ajoute un agent filmogène capable de se placer à l'interface eau/huile. L'enrobage est ensuite durci par une technique appropriée et la phase lipophile est remplacée par l'eau. Après élimination des tensioactifs et des substances étrangères, on obtient une suspension ultra fine eau/eau, ayant l'aspect d'une solution vraie légèrement opalescente. Ce procédé a permis par exemple d'enrober des γ -globulines destinées à la voie injectable.

I.3.2 Incorporation du principe actif dans des matrices

Le principe de cette technique consiste à former avec des excipients appropriés un squelette dans lequel le principe actif est dispersé ou dissous. Selon la nature des substances choisies, les préparations médicamenteuses ainsi fabriquées verront leur forme se modifier au long de leur passage dans le tractus gastro-intestinal ou au contraire demeurer inchangée pendant toute la période du transit, mais elles ne sont en général pas soumises à la désagréation classique.

I.3.2.1 Matrices cireuses

Les principes actifs sont incorporés, en général, dans des mélanges de cires, de graisses, d'acides gras ou de leurs esters. Le mélange peut se faire à une température supérieure au point de solidification de la masse, qui est ensuite refroidie puis réduite en granulés destinés à la compression ou au remplissage de capsules gélatineuses¹²¹⁻¹²³. Il est également possible d'obtenir ce granulé par vaporisation de la masse fondue dans une enceinte froide ("spray congealing")¹²⁴⁻¹²⁶ ou encore par dispersion aqueuse^{113,127}.

La libération du principe actif s'effectue simultanément par diffusion à travers les pores de la matrice et par dissolution après érosion lente du support^{17,108,128,129}.

La vitesse de libération est contrôlée par la nature du mélange des graisses et des cires, mais aussi par leur quantité et par la dimension du granulé^{130,131}. Le pH et les enzymes influencent également la libération, par hydrolyse des esters d'acides gras^{17,131}.

I.3.2.2 Matrices insolubles

Appelées également matrices inertes ou plastiques, elles constituent un réseau poreux solide formé de substances inertes non toxiques, non digestibles et insolubles dans le suc gastro-intestinal. Plusieurs techniques permettent la réalisation de ces formes galéniques :

- Compression directe du principe actif avec les particules de "plastique".

- Mélange des poudres du principe actif et du plastique, puis pétrissage avec une solution organique du même plastique, suivi de la granulation.
- Dissolution du principe actif dans un solvant organique contenant le plastique en solution, évaporation et granulation.

Dans le cas des copolymères méthacryliques, un traitement aux vapeurs d'acétone permet une liaison plus solide des particules du copolymère et évite le délitement des comprimés¹³²⁻¹³⁵.

La libération du principe actif se fait par diffusion à travers les pores de la matrice. Elle dépend de la nature du plastique, de la concentration en substance médicamenteuse et de sa solubilité, des adjuvants et de la nature du solvant¹³⁶. Elle est aussi influencée par la concentration du constituant inerte, par la dimension des particules et par la surface totale de la matrice^{74,137-139}.

Plusieurs auteurs ont étudié le processus de libération à partir de matrices insolubles. Citons principalement les travaux de *Desai et coll.*^{136,140-142}, qui ont poursuivi une étude très développée avec des matrices de polyéthylène et de chlorure de polyvinyle. Le groupe a mené des recherches semblables avec des mélanges de principes actifs^{143,144}.

L'action prolongée de médicaments élaborés selon ce procédé a été mise en évidence pour différents principes actifs tels que l'hexocyclium¹⁴⁵, la quinidine¹⁴⁶, l'alprénolol¹⁴⁷ ou le chlorure de potassium^{148,149}.

Les matrices inertes présentent l'avantage d'une libération non influencée par le pH, les enzymes, la concentration ionique ou la motilité intestinale¹⁵⁰. Par contre, elles ne sont utilisables que pour les substances qui présentent une solubilité relativement élevée.

I.3.2.3 Matrices hydrophiles

Ce procédé étant celui que nous avons choisi pour le développement de nos comprimés de sulfate de lithium, nous décrirons plus loin ses caractéristiques. Rappelons simplement ici qu'il s'agit de mélanger la substance médicamenteuse avec des agents viscosifiants hydrophiles de viscosité élevée, non digestibles. Ces derniers s'hydratent au contact des fluides gastro-intestinaux et forment une barrière gélifiée autour du comprimé.

I.3.2.4 Matrices obtenues par floculation

Goodman et Banker¹⁵¹ ont développé une méthode consistant à piéger le principe actif dans des copolymères anioniques par floculation. Cette opération se réalise par addition, sous agitation, d'une émulsion d'un copolymère anionique dans une solution concentrée de principe actif cationique.

D'autres méthodes préconisent d'ajouter la solution du principe actif au polymère ou d'acidifier une solution alcaline du médicament et du polymère.

Le floculat résultant de cette préparation renferme le principe actif à l'état moléculaire et peut facilement être

isolé par filtration. Il est ensuite séché et réduit à la dimension désirée par broyage et tamisage.

La libération de la substance médicamenteuse s'effectue par dissolution lente du copolymère, dépendant du pH, et par extraction.

Les paramètres influençant la floculation et la dissolution du principe actif, tels que l'adjonction d'acides carboxyliques, la dimension des particules du floculat et la nature des solvants de dispersion, ont également fait l'objet de différentes études^{152,153}.

Le floculat obtenu par ces procédés peut être administré sous différentes formes galéniques, telles que comprimés, capsules gélatineuses ou même suspensions.

1.3.2.5 Matrices polymérisées sous forme de perles

Une équipe de recherche^{7,154,155} a développé une technique de fabrication consistant à incruster le principe actif dans des polymères sous forme de perles. Un monomère ou un mélange de monomères sont dispersés avec le principe actif par agitation énergique dans une phase externe liquide; cette dernière ne solubilise ni le monomère ni le polymère formé par la suite. En augmentant la température de cette dispersion, en présence de divers adjuvants, les gouttelettes de monomères se polymérisent pour former finalement des perles plus ou moins dures selon les conditions expérimentales. Cette méthode permet de travailler avec une phase externe huileuse¹⁵⁶ ou aqueuse¹⁵⁷, ou encore d'incorporer le principe actif dans les polymères par extrusion à chaud^{158,158}.

Quelle que soit la méthode utilisée, les groupements alcalins des polymères augmentent leur solubilité en milieu acide, alors que les groupements acides les rendent acido-résistants mais solubles en milieu faiblement alcalin. On peut utiliser ces polymères en mélange, assurant une libération relativement rapide de la dose initiale mais aussi une prolongation de l'activité thérapeutique grâce à une libération progressive dans un milieu de pH plus élevé.

La libération du principe actif dépend, en plus du pH, également de la composition des polymères et de la force ionique^{159, 160}.

I.3.2.6 Capsules de gélatine molles "dépôt"

Les capsules contiennent une suspension ou une solution du principe actif dans une solution de gomme-laque, d'acétate de polyvinyle dans le polyéthylèneglycol ou d'autres excipients appropriés¹⁶¹.

Après ingestion, il se forme, après pénétration du liquide gastro-intestinal, un squelette spongieux à l'intérieur de la capsule, dans lequel est incrusté le principe actif. Ce dernier est libéré par diffusion à travers les pores de cette matrice, rapidement la première heure pendant que la barrière spongieuse est encore peu importante, puis progressivement jusqu'à libération totale après 6 heures.

I.3.3 Procédés physico-chimiques

I.3.3.1 Résines échangeurs d'ions

Les résines échangeurs d'ions ont été souvent utilisées pour contrôler la libération des médicaments ionisés. L'incorporation d'un principe actif dans les résines échangeurs d'ions s'effectue généralement selon deux méthodes :

- Filtration du principe actif en concentration élevée sur une colonne remplie de la résine, jusqu'à établissement de l'équilibre d'échange.
- Agitation d'une solution concentrée avec les particules de la résine, jusqu'à obtention de l'équilibre.

Les résinates formés sont lavés puis séchés et incorporés dans des comprimés ou des capsules gélatineuses. Ils peuvent être également utilisés pour préparer des suspensions à action prolongée dans des solvants peu ionisés.

Le mécanisme de la dissolution du principe actif est alors le suivant :

- Transport à la surface des résines des ions qui doivent être échangés pour libérer le principe actif.
- Diffusion de ces ions à l'intérieur de la résine au site de la réaction.
- Echange chimique des ions avec le principe actif à l'intérieur de la résine.
- Diffusion du principe actif à la surface de la résine puis dans le milieu de dissolution.

La vitesse de libération peut être contrôlée par la nature de la résine, par le pourcentage en agent de réticulation et par la grandeur des particules de la résine¹⁶².

Les avantages de cette forme à action prolongée ont été exposés par Saunders¹⁶³ et des essais *in vivo* ont mis en évidence la prolongation de l'activité de plusieurs médicaments tels que des antihistaminiques^{162,164}, des antitussifs^{165,166}, des anorexigènes¹⁶⁷, des vasoconstricteurs^{168,169}.

D'autres auteurs ont utilisé des adjuvants supplémentaires, tels que le dextran¹⁷⁰ ou même des enrobages gastro-résistants¹⁷¹ pour protéger le principe actif d'une rapide dissolution dans le suc gastrique.

Cependant, ce procédé présente certains inconvénients :

- La méthode ne peut être utilisée que pour des principes actifs ioniques.
- La quantité de principe actif fixée par la résine est limitée.
- La libération du principe actif est influencée par le pH et la force ionique.
- En cas d'utilisation prolongée, l'équilibre électrolytique peut être perturbé.

I.3.3.2 Formation de sels et de complexes

Il est enfin possible de modifier la solubilité du principe actif avant sa mise en forme galénique. Il s'agit principalement de former des complexes, des sels ou des polysels peu solubles. La dissolution et la libération sont alors influencées par le pH et les électrolytes du tractus gastro-intestinal.

Parmi les nombreux exemples de la littérature, citons le cas des complexes de polyéthylèneglycols avec les barbituriques¹⁷², de la formation de tannates¹⁷³, de pamoates¹⁷⁴ ou des polysels de chlorpromazine¹⁷⁵.

I.4 Description des méthodes choisies

Parmi l'ensemble des méthodes énumérées dans le chapitre précédent, notre choix s'est porté sur deux procédés très différents, aussi bien du point de vue de la technologie que du mode de libération. Chacune de ces techniques présente à côté d'inévitables inconvénients, des caractéristiques intéressantes et des avantages sur d'autres méthodes.

Le premier procédé que nous avons retenu consiste à enrober des microgranules puis à les incorporer dans des capsules gélatineuses. Le second est basé sur le principe des matrices hydrophiles.

I.4.1 Microgranules enrobés

I.4.1.1 Intérêt et avantages de la méthode

Cette forme galénique présente les avantages suivants :

- La libération du principe actif est indépendante du pH et de l'activité enzymatique si le choix de l'enrobage est judicieux.
- La vitesse de libération peut être réglée par les variations de l'épaisseur de l'enrobage et l'incorporation d'excipients adéquats.

- L'absorption gastro-intestinale est plus régulière qu'avec une seule unité enrobée de grand format, en raison du grand nombre d'unités possédant chacune les caractéristiques de libération désirées.
- Les microgranules permettent l'incorporation dans la même préparation de plusieurs substances médicamenteuses possédant chacune leurs propres caractéristiques de libération. De même, un seul principe actif peut être incorporé à différents lots de microgranules, caractérisés par leur enrobage, mélangés en proportion adéquate dans la même capsule et caractérisés par différentes vitesses de libération.

I.4.1.2 Procédés de préparation

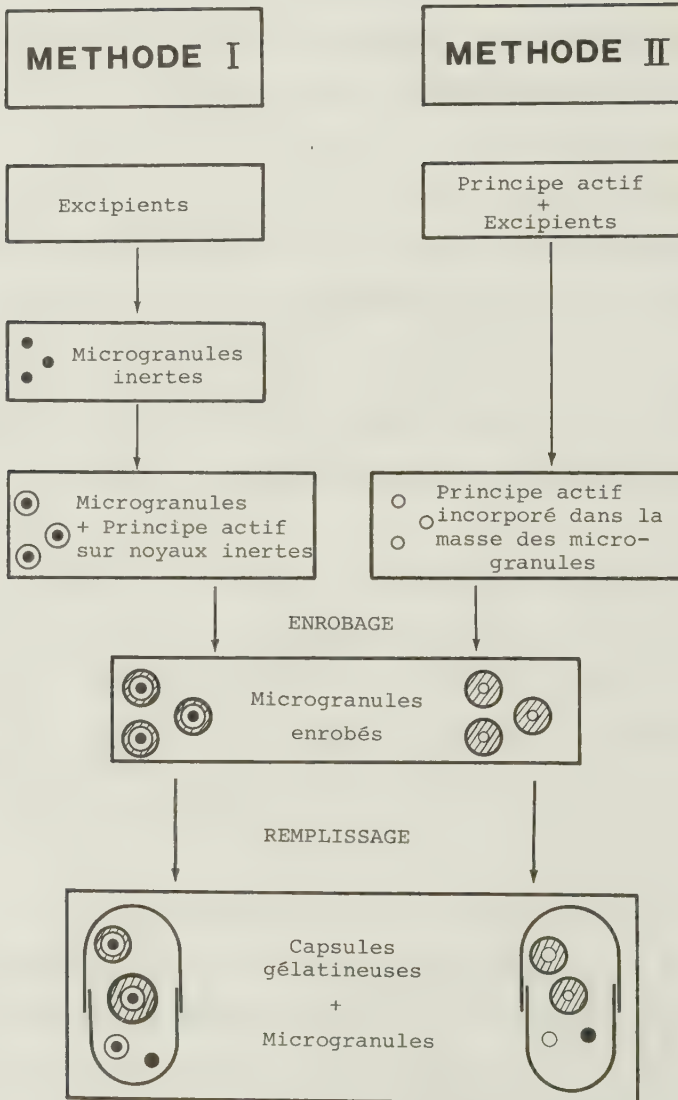
La technologie des microgranules enrobés a été brièvement décrite dans le paragraphe 1.3.1.2 avec une distinction entre deux méthodes, résumées par la figure 2.

Le procédé d'enrobage est le même pour les deux types de microgranules, même si leur constitution est différente.

Méthode I

On utilise comme support des microgranules inertes, dépourvus de principe actif, en général à base de sucre et de divers excipients. Le principe actif est fixé à la surface du noyau, par couches successives, soit en turbine soit par fluidisation. Dans la préparation en turbine, on applique une solution d'agents liants appropriés sur le support puis on fixe le principe actif, en poudre très fine, qui adhère à la surface ainsi humectée.

FIGURE 2



L'opération est répétée jusqu'à ce que les microgranules contiennent la quantité voulue de médicament.

Il est également possible de dissoudre la substance médicamenteuse dans la solution de liant, de l'appliquer sur les microgranules et d'évaporer le solvant.

Plusieurs auteurs ont utilisé cette technique avec quelques variantes dans le mode opératoire ^{16,176-181}.

Les substances les plus utilisées sont les dérivés de la cellulose, les cires naturelles ou synthétiques, les glycérides, les alcools gras, ainsi que les polymères de synthèse classiques dans la technique de l'enrobage.

Si la plupart des auteurs cités plus haut ont recouru à la turbine, la fluidisation a également été préconisée pour réduire la durée de fabrication ¹⁸²⁻¹⁸⁴.

Cette forme galénique a également fait l'objet de différentes études pharmacocinétiques avec des substances médicamenteuses marquées ^{9,103,185-187}.

Méthode II

Elle consiste à fabriquer des microgranules contenant la totalité de la substance active incorporée à l'intérieur des noyaux eux-mêmes. Nous n'envisagerons dans ce chapitre que le cas où l'enrobage lui-même contrôle la libération, sans citer les microgranules formant des matrices.

La fabrication peut se faire par granulation, pelletisation, sphéronisation, éventuellement par compression ou nodulisation.

Avec un granulateur alternatif, *Greif*¹⁸⁸ a fabriqué des granulés enrobés par la suite d'un mélange de graisses et de cires; il a constaté que l'épaisseur d'enrobage des particules dépend de leur dimension, entraînant ainsi différentes vitesses de libération. *Reynolds*⁹⁹ et *Conine*¹⁰⁰, décrivent un procédé faisant appel à l'extrusion et à la sphéronisation. Toujours à titre d'exemple, citons les techniques de *Dallavalle et coll.*⁹⁸ qui obtiennent des microgranules par compression avec une machine rotative et *Ries*¹⁸⁹ qui utilise l'assiette tournante pour agglomérer les poudres avec des liants appropriés, obtenant ainsi des microgranules plus ou moins sphériques.

Ces différents procédés présentent l'avantage de la rapidité sur celui de la fixation du médicament sur des noyaux inertes. De plus, il est ainsi possible d'incorporer une quantité plus élevée de principe actif. Par contre, les différents appareillages, à part le procédé de granulation, sont plus coûteux et spécialisés.

Pour notre travail, nous avons choisi la méthode I, soit la fixation du principe actif par couches successives, pour des raisons techniques et pratiques.

I.4.2 Matrices hydrophiles

I.4.2.1 Intérêt et avantages de la méthode

Le second procédé qui a retenu notre attention dans cette étude est celui des matrices hydrophiles, qui présente plusieurs avantages intéressants pour une fabrication industrielle.

- Possibilité d'incorporer dans ces formes galéniques une quantité élevée de principe actif, importante pour la thérapie au lithium.
- Dans la plupart des cas, libération non influencée par les variations de pH, la concentration enzymatique et la motilité gastro-intestinale.
- Durée de préparation relativement peu élevée, d'où diminution du coût de fabrication.
- Procédé technologique simple et réalisable dans un laboratoire non équipé de machines très spécialisées.

I.4.2.2 Procédés de préparation et revue de la littérature

La méthode consiste à mélanger le principe actif avec un ou plusieurs agents viscosifiants et à fabriquer des comprimés par compression directe ou après granulation préalable, sèche ou humide. Le processus de libération sera décrit plus loin mais rappelons simplement que les macromolécules hydrophiles s'hydratent rapidement au contact des fluides gastro-intestinaux, formant une barrière gélifiée autour du comprimé. L'emploi des matrices hydrophiles pour contrôler la vitesse de libération des médicaments a fait l'objet de nombreux travaux, théoriques ou technologiques. Si la forme médicamenteuse finale est en général le comprimé, on peut cependant mentionner le travail de Kaplan¹⁹⁰, qui combine des noyaux hydrophiles de microgranules avec différents types d'emballages pour obtenir les conditions de libération désirées.

En 1962, un brevet américain¹⁰ décrit l'emploi de différents agents viscosifiants, tels que la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique, l'hydroxypropylméthylcellulose et le Carbopol^R. Ces auteurs préconisent les qualités à hautes viscosités, qui s'hydratent rapidement pour former la couche gélifiée. Dans le cas contraire, ou si la concentration est insuffisante, le gonflement des viscosifiants entraîne une rapide désagrégation des comprimés, avant la formation de la barrière gélifiée.

*Cotta et Arancibia*¹⁹¹ ont passé en revue 33 substances naturelles ou synthétiques, en vue d'un choix favorable pour des comprimés de chlorure d'ammonium. Ils ont adopté comme premier critère sélectif un temps de désagrégation supérieur à 3 heures dans l'eau distillée à 37° C.

Plusieurs travaux font état du Carbopol^R comme constituant de matrices hydrophiles. *Secard*¹⁹² préconise une concentration égale ou supérieure à 35% pour une libération régulière et uniforme. *Morgado*¹⁹³ l'utilise pour des comprimés à action prolongée à base de thiamine, ainsi que *Baun et Walker*¹⁹⁴ avec le sulfate d'atropine et le chlorhydrate de caramiphène. A cette occasion, ils ont étudié le rôle de la concentration en viscosifiant, de la force de compression et de la vitesse d'agitation sur la libération; avec le Carbopol^R, elle est souvent influencée par le pH et l'intensité de l'agitation, ce qui peut être, dans certains cas, un argument en défaveur de ce dérivé.

A part la nature de l'agent viscosifiant, la formulation et le procédé de fabrication interviennent également dans les

conditions de libération du médicament. Reprenant les dérivés cités plus haut¹⁰, Huber et coll.^{195,196} mettent en évidence une proportionnalité entre la concentration en viscosifiant et le temps de désagrégation et une libération constante après la lère heure. Graffner et Sjögren¹⁴⁹ comparent deux types de matrices, l'une hydrophile et l'autre insoluble. Avec le chlorure de potassium et pour des vitesses de libération *in vitro* équivalentes, ils ont constaté dans les deux cas une diminution semblable des effets secondaires.

Klaudianos^{197,198} a utilisé les alginates pour incorporer des principes actifs basiques, neutres, ou acides. Son étude comprend l'influence de la dureté des comprimés et de la nature du milieu de dissolution sur la libération; le pH et la nature des solutions tampon manifestent une action certaine, alors que le rôle de la dureté n'est pas significatif.

Quant à Nürnberg et Retting¹⁹⁹, ils ont utilisé un dispositif de mesure optique pour étudier l'influence de la dureté sur le comportement physique de comprimés précédemment brevetés²⁰⁰.

Enfin, l'aspect théorique de la libération de médicaments dans des matrices hydrophiles a principalement été abordé par Lapidus et Lordi^{201,202}, qui ont établi des équations décrivant ces processus. Nous y reviendrons lors de l'analyse de nos résultats.

II. Fabrication des microgranules et contrôle in vitro

II.1 Choix de l'appareillage et des produits

La fabrication des microgranules enrobés est effectuée dans une turbine à dragéifier ERWEKA (type DK/UG, Erweka-Apparatebau GmbH, 6056 Heusenstamm, RFA), équipée d'un tuyau d'aspiration des poussières et des solvants. La source d'air, chaud ou à température ambiante, provient d'un simple séchoir à cheveux.

Les noyaux sphériques servant de support au principe actif sont composés de sucre et d'amidon (Ozone, East Paterson, N.J. 07407 USA). Ils sont caractérisés par leur dimension et vendus sous le nom de "pellets" de 24 mesh, avec les spécifications suivantes :

100% des microgranules passent à travers le tamis 20 USP XVIII

90% des microgranules passent à travers le tamis 25 USP XVIII

10% des microgranules passent à travers le tamis 30 USP XVIII

Notre intention première était d'étudier, parmi d'autres paramètres technologiques, le rôle et l'importance de la nature de l'enrobage sur la vitesse de libération. Pour les raisons exposées dans les conclusions de ce chapitre, nous n'avons cependant pas jugé opportun de répéter les essais avec les microgranules pour différents agents d'enrobage. Nous nous sommes donc limité à une seule substance, la gomme laque, utilisée à cet effet par différents auteurs^{108,110,178} (gomme laque blanchie, sans cire, pulvérulente, insoluble dans l'eau, Kalkhof GmbH, Petersen et Stroeever, Mayence, RFA). Cette substance filmogène naturelle permet d'obtenir des enrobages relativement stables et élastiques, solubles dans les milieux alcalins.

Solution liante :

Gomme laque		250 g
Ethanol 94%	ad	1000 ml

Solution d'enrobage :

Gomme laque		125 g
Ethanol 94%	ad	1000 ml

Ces solutions sont préparées à froid sous agitation mécanique, puis filtrées sur papier. Elles sont appliquées sur les microgranules au moyen d'une seringue-doseuse de 50 ml, équipée d'un dispositif d'air sous pression assurant une très fine dispersion des solutions.

Nous avons utilisé le carbonate de lithium USP IX (Merck A.G., Darmstadt, RFA) et le sulfate de lithium pur (Siegfried S.A., CH-4800 Zofingue). Ces deux sels présentent une granulométrie différente, établie par microscopie (Fig. 3).

II.2 Mode opératoire

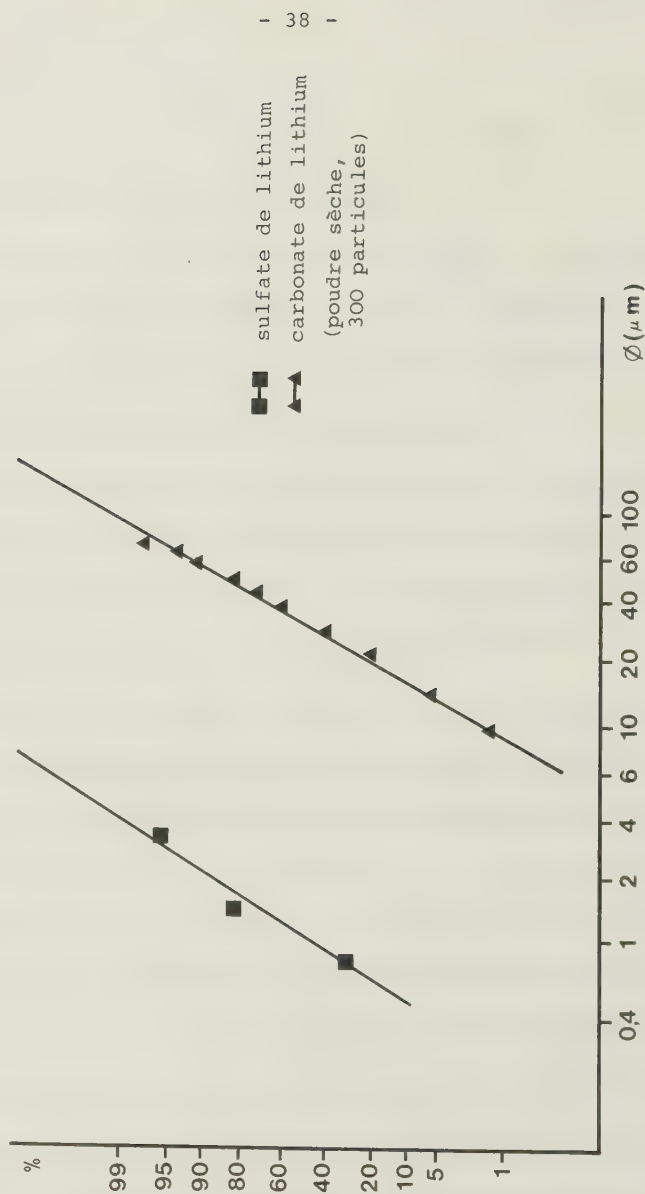
La fabrication des microgranules contenant des sels de lithium s'effectue en deux stades, la fixation du principe actif et l'enrobage proprement dit.

Après plusieurs essais préliminaires, nous avons déterminé les conditions opératoires les plus favorables, permettant surtout d'éviter l'agglomérat des noyaux et d'assurer une bonne adhésion du principe actif.

Nous avons suivi un mode opératoire précis pour obtenir une bonne reproductibilité d'un lot de fabrication à l'autre.

FIGURE 3

Granulométrie du carbonate et du sulfate de lithium



1 3 8 1

Il est légèrement différent pour les deux sels de lithium, en raison de leurs caractéristiques granulométriques.

Le schéma opératoire, consigné dans les tableaux 2 et 3, correspond au procédé général suivant :

Introduire les microgranules dans la turbine, et vaporiser la solution de liant. Après le temps nécessaire à humecter les noyaux de manière homogène, ajouter le principe actif en poudre, tout en évitant l'agglomération des microgranules à l'aide d'une spatule destinée à augmenter leur mouvement. Laisser la masse en libre rotation pendant 5 minutes pour obtenir une sphéricité aussi bonne que possible et sécher par un courant d'air, à température ambiante puis chaud.

Après un certain nombre de couches, sécher dans une étuve à circulation d'air à 40° C, avant les applications suivantes. Cette précaution favorise l'adhérence des particules de la substance active sur le support. Répéter ces opérations, jusqu'à l'obtention de la teneur désirée. En raison des pertes inévitables en sels de lithium, par aspiration ou adhérence sur la paroi de la turbine, le nombre d'applications est déterminé par les dosages successifs en cours de fabrication. Finalement, sécher les microgranules à 40° C pendant 12 heures.

Appliquer, toujours en turbine, la solution d'enrobage. La quantité de cette dernière dépend des conditions de libération désirées et varie d'un sel à l'autre, en raison de leurs propriétés physico-chimiques différentes décrites plus loin. Humecter les microgranules avec la solution d'enrobage, saupoudrer avec du talc puis appliquer la couche suivante, et ainsi de suite. 500 g de microgranules nécessitent 1 g de talc et 5 ml de solution

alcoolique de gomme laque, par couche d'enrobage. Sécher avec un courant d'air après chaque application de talc. Le nombre de couches d'enrobage varie approximativement de 5 à 40.

Tableau 2

Schéma opératoire pour l'incorporation du carbonate de lithium

Poids des microgranules [g]	Volume atomisé par application [ml]	Quantité de principe actif incorporé par application [g]	% principe actif	Temps cumulatifs
580 (I)	16 (4) *	16 (4) *	11,03	1h20
Séchage 2 heures à 40°C				3h20
580 (II)	20 (10) *	20 (10) *	31,80	6h40
Séchage 2 heures à 40°C				8h40
830 (III)	20 (10) *	25 (10) *	45,48	11h00
Séchage 2 heures à 40°C				13h00
1130 (IV)	24 (10) *	30 (10) *	54,60	16h20
Séchage 12 heures à 40°C				28h00
Poids final 1490				

Rotation de la turbine : 43-44 t.p.m.
 Temps par application : 20 min
 Nombre d'applications
 pour chaque stade (I-IV): () *
 Température : 20-22°C
 Humidité relative : 40-50%

Tableau 3

Schéma opératoire pour l'incorporation du sulfate de lithium

Poids des microgranules [g]	Volume atomisé par application [ml]	Quantité de principe actif incorporé par application [g]	% principe actif	Temps cumulatifs
500 (I)	16	20	27,03	3h20
S é c h a g e 2 h e u r e s à 4 0 ° C				5h20
740 (II)	20	25	45,86	8h40
S é c h a g e 2 h e u r e s à 4 0 ° C				10h40
1040 (III)	24	30	53,50	14h00
S é c h a g e 12 h e u r e s à 4 0 ° C				26h00
Poids final 1400				

Rotation de la turbine : 43-44 t.p.m.
 Temps par application : 20 min
 Nombre d'applications pour chaque stade (I-III) : 10
 Température : 20-22° C
 Humidité relative : 40-50%

II.3 Contrôle de la vitesse de libération

Les résultats obtenus avec les microgranules sont exprimés sous forme de graphiques, représentant la quantité de principe actif libérée en fonction du temps. N'ayant pas poussé les investigations aussi loin avec cette forme qu'avec les comprimés

type "matrice hydrophile" (v. IIIème partie), nous n'avons pas jugé opportun de développer une interprétation mathématique de nos résultats. Pour cette raison, nous ne rappellerons dans ce chapitre que les processus de libération à partir des microgranules.

II.3.I Processus de libération²⁰³⁻²⁰⁵

Avec le type d'enrobage choisi, nous admettons que 2 processus successifs interviennent dans la libération des sels de lithium. Dans un pH acide, l'enrobage est insoluble et joue le rôle de membrane poreuse. Au niveau de l'intestin, par contre, la gomme laque se solubilise et le noyau se désagrège.

Dans le cas d'un enrobage poreux, la libération s'effectue en 3 stades :

- A) Pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur des microgranules à travers l'enrobage.
- B) Dissolution du principe actif à l'intérieur des microgranules.
- C) Diffusion des molécules dissoutes à travers la membrane enrobante, en direction du milieu de libération.

La dissolution à l'intérieur des microgranules et la diffusion des molécules dissoutes à travers la membrane sont des phénomènes réciproques et simultanés. Ces deux processus peuvent être caractérisés par l'équation globale suivante²⁰⁴ :

$$- \frac{dQ}{dt} = D_L \frac{S_s}{h} (C_s - C_t) + D_D \frac{S_F}{a} C_t \quad (1)$$

$-\frac{dQ}{dt}$ = vitesse de libération globale.

D_L = coefficient de diffusion dans la couche liquide.

S_S = surface du principe actif.

C_S = concentration à saturation.

C_t = concentration du principe actif dissous au temps t .

h = épaisseur de la couche de diffusion.

D_D = coefficient de diffusion dans la membrane enrobante.

S_F = surface de la membrane.

a = épaisseur de la membrane.

Les deux limites de cette équation différentielle sont les suivantes:

- 1) Si $C_t \rightarrow C_S$, la libération est déterminée par la vitesse de diffusion.
- 2) Si $C_t \rightarrow 0$, la libération est déterminée par la vitesse de dissolution.

Dans le premier cas, deux modèles sont proposés²⁰⁴ :

- a) Si la concentration à l'intérieur du microgranule tend vers la concentration à saturation, la cinétique est d'ordre zéro :

$$-\frac{dQ}{dt} = D_D \frac{S_F}{a} \cdot C_S = \text{const.} \quad (2)$$

- b) Si le principe actif est entièrement dissous à l'intérieur du microgranule et que la concentration diminue progressivement en fonction du temps, la vitesse de transport est de premier ordre :

$$- \frac{dQ}{dt} = D_D \frac{S_F}{a} C_t \quad (3)$$

Ces modèles théoriques ne sont valables qu'en présence de "sink conditions", d'un coefficient de partage entre phase membranaire et phase aqueuse égal à l'unité et d'une diffusion à l'état stationnaire.

Cependant, ces équations ne tiennent pas compte de certains éléments intervenant pendant le processus de libération à travers une membrane, tels que le temps nécessaire à la pénétration du liquide à travers la membrane, dépendant de l'uniformité, de la porosité et de la tortuosité de l'enrobage. En plus, ces expressions mathématiques négligent le temps initial nécessaire pour la dissolution et le transport à travers l'enrobage ou encore le temps de gonflement des membranes.

La réalisation de ces différents phénomènes provoque un ralentissement initial de la libération correspondant à un temps de latence τ proportionnel, selon *Carstensen*²⁰⁵, au nombre de couches d'enrobage.

$$Q = \frac{1}{n} Q_0 \left\{ 1 - \exp \left[- \left(S_F D_D / i \right) (t - \tau i) \right] \right\} \quad (4)$$

Q = quantité totale libérée.

Q_0 = quantité présente dans le microgranule au temps $t=0$.

n = nombre total de couches d'enrobage.

i = ième enrobage.

II.3.2 Choix de la méthode de dissolution

En raison de la multitude des procédés de fabrication, des différentes caractéristiques physico-chimiques du principe actif ou de la forme médicamenteuse achevée, il est difficile d'imaginer un appareil universel pour mesurer la vitesse de dissolution. Ceci est d'autant plus vrai qu'il s'agit de formes à libération contrôlée et du choix d'une méthode permettant d'établir certaines corrélations avec les phénomènes *in vivo*.

Rares sont les formulaires officiels, nationaux ou internationaux décrivant un test de dissolution. La Ph. Helv. VI ne propose pas encore de méthode. Par contre, un contrôle *in vitro* est décrit dans le second supplément du "National Formulary XII" pour les comprimés et capsules à libération contrôlée. Dans sa XIIIe édition, le NF prescrit un appareillage et une méthode de mesure de la vitesse de dissolution pour les comprimés et les capsules. L'appareil de dissolution de l'USP XVIII est semblable à celui de la Ph. Helv. VI pour la mesure de la désagrégabilité.

Par contre, plus de deux cents méthodes sont décrites dans la littérature et font l'objet de quelques importantes revues (Wagner²⁰⁶, Hersey²⁰⁷, Jeannin²⁰⁸). Tous ces travaux cherchent à obtenir des corrélations entre les résultats *in vitro* et *in vivo*. S'il est évident que l'appareil le plus perfectionné ne donnera jamais une simulation parfaite des conditions physiologiques, variables d'un individu à l'autre, des paramètres tels que la nature et le volume du milieu de dissolution ou le type et la vitesse d'agitation jouent un rôle important. De plus, un modèle

permettra de bonnes corrélations pour un principe actif donné mais non pour un autre.

Nous avons choisi une méthode simple, reproductible, utilisable pour différentes formes galéniques et s'approchant de certaines conditions physiologiques. Nous n'avons pas adopté les méthodes des formulaires officiels, présentant toutes certains inconvénients (volume de dissolution trop faible, géométrie imprécise, agitation peu favorable etc.).

Nous avons retenu un appareil de dissolution inspiré des travaux de *Poole*²⁰⁹, modèle résultant lui-même d'une modification de la méthode du "bécher" de *Levy*²¹⁰. Standardisation de la géométrie pour garantir des conditions hydrodynamiques identiques, forme galénique maintenue en place par un panier en acier inoxydable, volume suffisant pour assurer les "sink conditions", telles sont les principales caractéristiques de notre modèle. Nous l'avons utilisé pour tester les microgranules et les comprimés type "matrice hydrophile".

Enfin, précisons que notre méthode analytique, l'absorption atomique, ne permet pas un dosage en continu.

II.3.3 Mode opératoire

1 litre de milieu de dissolution est introduit dans un ballon rodé de 1 litre à 3 cols (fig. 4); l'ensemble est thermostatisé à $37 \pm 0,5^{\circ}$ C. L'agitation est assurée par une pale en téflon de 76 mm de longueur, placée à 35 mm au fond du ballon, fixée à l'extrémité d'une baguette de verre et entraînée par un

moteur synchrone à 60 t.p.m. L'échantillon à tester est enfermé dans un panier cylindrique en acier inoxydable (treillis de 40 mesh pour les microgranules, mailles de 5,5 mm pour les comprimés), de 50 mm de longueur et 20 mm de diamètre. Le panier est introduit par un des cols latéraux et demeure dans une position déterminée fixe grâce à une tige en acier inoxydable. Les prélèvements sont effectués avec une pipette préalablement enfilée dans un tube en verre muni à son extrémité d'un filtre en verre fritté G2.

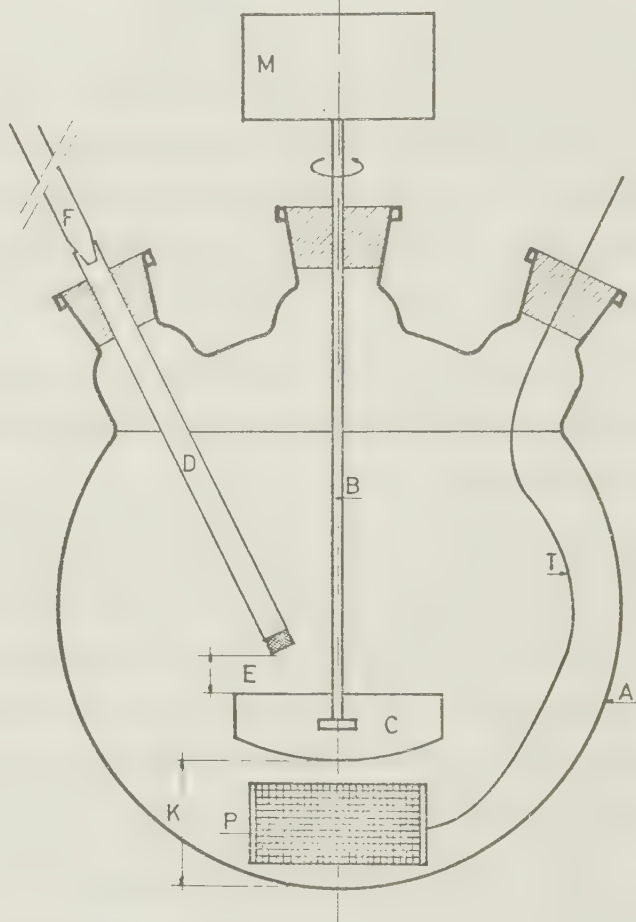
Chaque prélèvement est remplacé par un volume égal de milieu de dissolution à 37° C, un facteur de correction étant introduit dans les calculs.

Pour les essais où la forme galénique est soumise à des milieux de dissolution de pH progressifs, le panier est directement déplacé avec son support d'un ballon à l'autre. Cette technique de changement de milieu ne convient qu'à des formes qui ne se désagrègent pas. Le cas échéant, on procède par changement ou renouvellement partiel du milieu de dissolution ("half change method") de *Ritschel*²¹¹.

Dans le cas où la forme médicamenteuse est placée successivement dans des milieux de différents pH dont les valeurs sont données dans le NF XII, nous utilisons un mélange des deux solutions dans les proportions citées dans le tableau 4.

FIGURE 4

Schéma de l'appareil de dissolution



- A = ballon 1 l à 3 cols
- B = baguette en verre $\varnothing$ 6 mm, long. 300 mm
- M = moteur synchrone 60 tpm
- C = pale d'agitation 76 mm
- D = tube en verre avec verre fritté à l'extrémité
- E = distance 10 mm
- P = panier acier inoxydable long. 50 mm, $\varnothing$ 20 mm, avec tamis 40 mesh ou maille 5,5 mm
- T = tige inoxydable
- K = distance 35 mm
- F = pipette de 5 ml

Tableau 4

pH et composition des différents milieux de dissolution

Temps	0-1 h	1-2 h	2-3½ h	3½-5 h	5-7 h
Suc gastrique [ml]	100,0	49,0	41,2	15,6	—
Suc intestinal [ml]	—	51,0	58,8	84,4	100,0
pH	1,2	2,5	4,5	7	7,5

Tous les dosages quantitatifs de lithium sont effectués par absorption atomique (appareil Unicam-SP 90), dans les conditions suivantes :

- Intensité de la lampe 5 mA
- Longueur d'onde 670,9 nm
- Brûleur à acétylène laminaire
- Hauteur du brûleur 1,0 cm
- Pression d'acétylène 0,7 kg/cm²
- Débit d'acétylène 1200 cm³/min
- Pression d'air 2,5 kg/cm²
- Débit de l'air 5000 cm³/min

Les échantillons sont dilués de manière appropriée pour que les valeurs se situent dans une zone précise de la graduation de l'appareil. Les résultats sont déterminés par comparaison avec une courbe d'étalonnage, de 0,1 à 0,5 mval Li⁺/l dans le milieu de dissolution correspondant. Afin d'éviter toute

variation due à la position de la flamme ou au réglage de l'appareil, la courbe d'étalonnage est établie avant chaque série de dosages et contrôlée au milieu et à la fin des mesures.

II.3.4 Résultats et interprétation

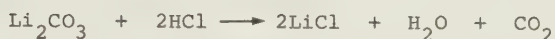
Les diverses équations citées précédemment montrent le rôle essentiel de la solubilité du principe actif dans les différents milieux de dissolution. A cet égard, nous avons déterminé les solubilités du carbonate et du sulfate de lithium à 37° C, dans les différents milieux de dissolution.

Tableau 5

Solubilités des sels de lithium dans différents milieux de pH variables, à 37° C

Sels	pH des milieux de dissolution	pH après saturation	Solubilités [g/ml]
Li_2CO_3	1,2	9,8	0,0144
	7,5	10,0	0,0047
	H_2O	--	0,0022
Li_2SO_4	1,2	1,8	0,2876
	2,5	2,7	0,3063
	4,5	4,3	0,3046
	7,5	6,0	0,0344
	H_2O	--	0,3129

En milieu acide, la dissolution du carbonate de lithium dépend de la concentration en acide :



La production de CO_2 déplace la réaction quantitativement vers la droite avec formation simultanée de chlorure de lithium très soluble dans l'eau. Pour cette raison, les conditions de dissolution sont bien différentes pour les deux sels. Pour le carbonate, la dissolution dépend plutôt de la réaction entre le sel et l'acide, alors que pour le sulfate, elle est régie par la diffusion à travers la couche liquide adjacente à l'interface solide-liquide.

Afin de déterminer le modèle de diffusion correspondant à notre cas, nous avons estimé par dosage sur 1 g de microgranules, la quantité de sels de lithium par unité; puis nous avons calculé le volume théorique disponible pour le milieu de dissolution, en supposant que tout le sel y est dissous (tabl. 6).

Tableau 6

Sels	Poids de principe actif par microgranule [g] · 10 ⁴	Volumes de dissolu- tion à l'intérieur du microgranule [ml] · 10 ⁴	Concentrations calculées [g/ml]
Li_2CO_3	2,9	3,7	0,78
Li_2SO_4	3,1	3,8	0,82

Il ressort des tableaux 5 et 6 que la concentration hypothétique calculée à l'intérieur des microgranules est supérieure à la solubilité. Le processus de diffusion est donc semblable au premier modèle décrit (p. 43), correspondant à une cinétique d'ordre zéro, si les conditions demeurent constantes.

Les principaux résultats obtenus sont exprimés sur les graphiques des figures 5 à 12.

II.3.4.1 Influence de l'épaisseur de l'enrobage

La vitesse de libération diminue avec l'augmentation du nombre de couches d'enrobage (fig. 5 et 6) comme le montre l'équation 4 (p. 44). Cette remarque est en accord avec les constatations d'autres auteurs^{176, 177, 212}. De même, le temps de latence augmente avec le nombre de couches.

II.3.4.2 Influence du pH

Avec le carbonate de lithium (fig. 7), nous avons constaté un changement du pH des différents milieux de dissolution au cours du temps. Pour cette raison, il serait préférable de parler du rôle des milieux de dissolution à plusieurs pH. Ce dernier agit simultanément sur la solubilité de la substance médicamenteuse, sur la destruction progressive de l'enrobage, sur l'interaction chimique entre le sel et le milieu (production de CO_2). Les pH acides favorisent la solubilité. Le temps de latence observé avec le pH 1,2 peut s'expliquer par la formation d'une barrière gazeuse de CO_2 , diminuant l'interface solide-liquide.

FIGURE 5

- 53 -

Influence du nombre de couches d'enrobage sur la libération du carbonate de lithium (suc gastrique artificiel)

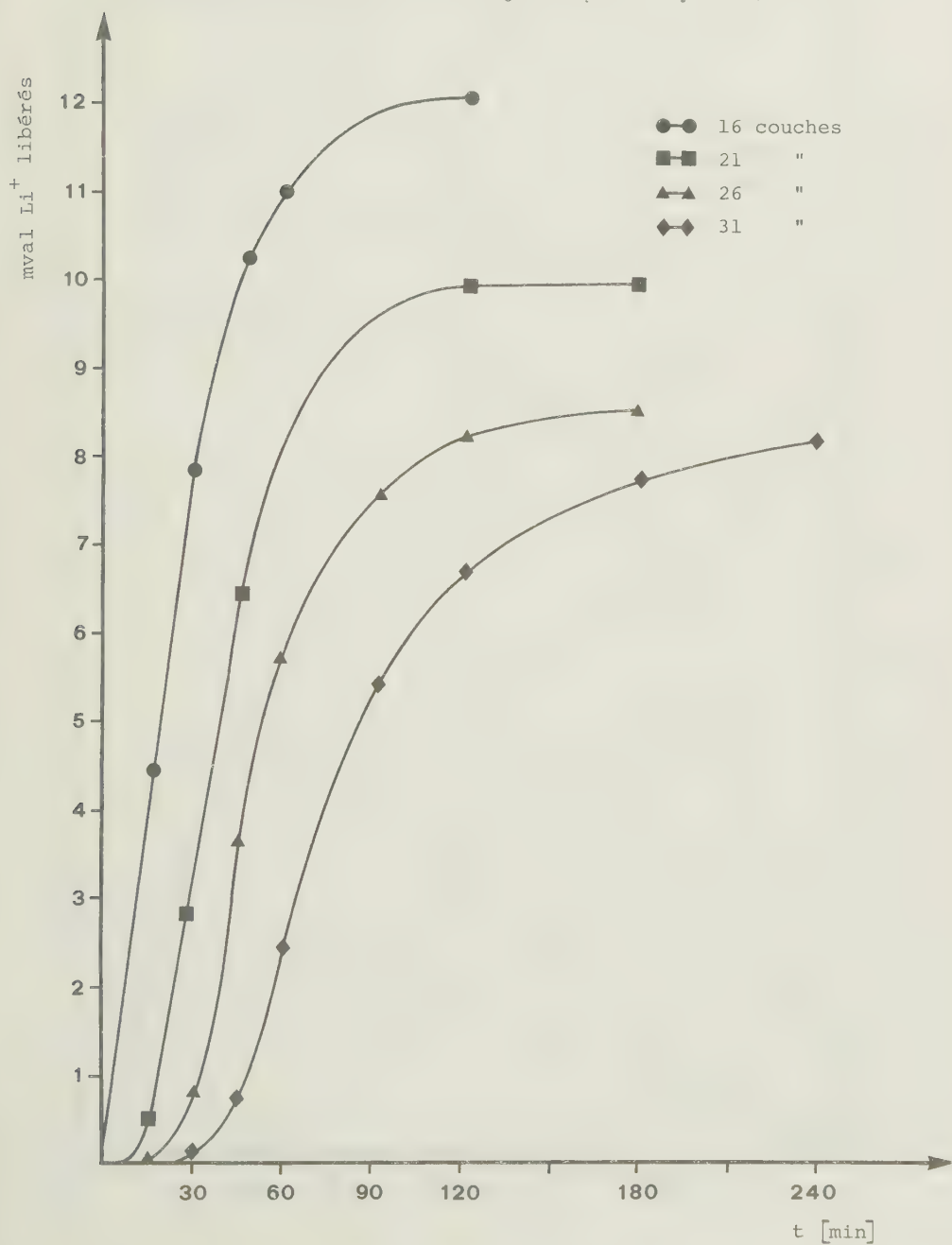


FIGURE 6

Influence du nombre de couches d'enrobage sur la libération du sulfate de lithium (H_2O)

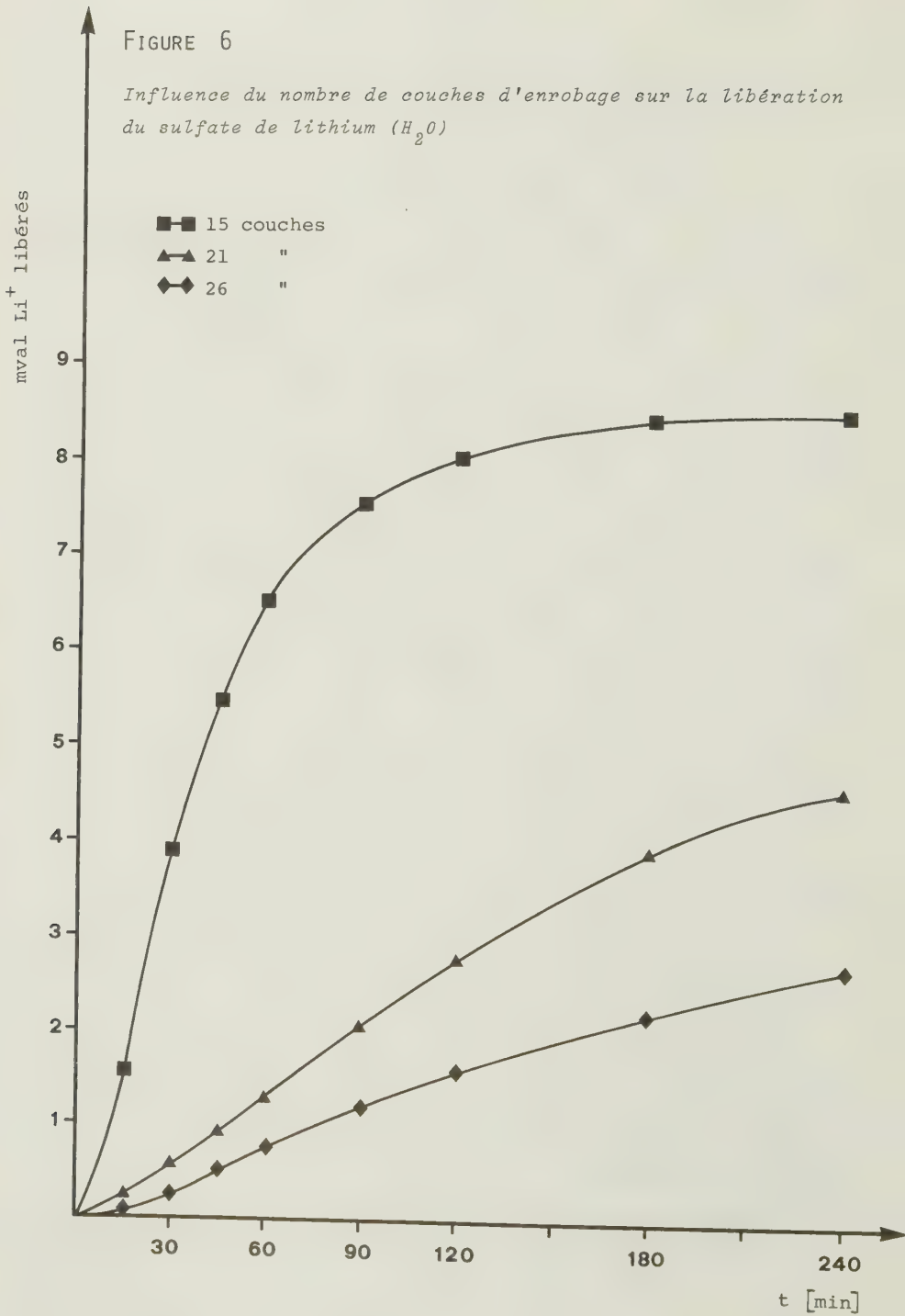
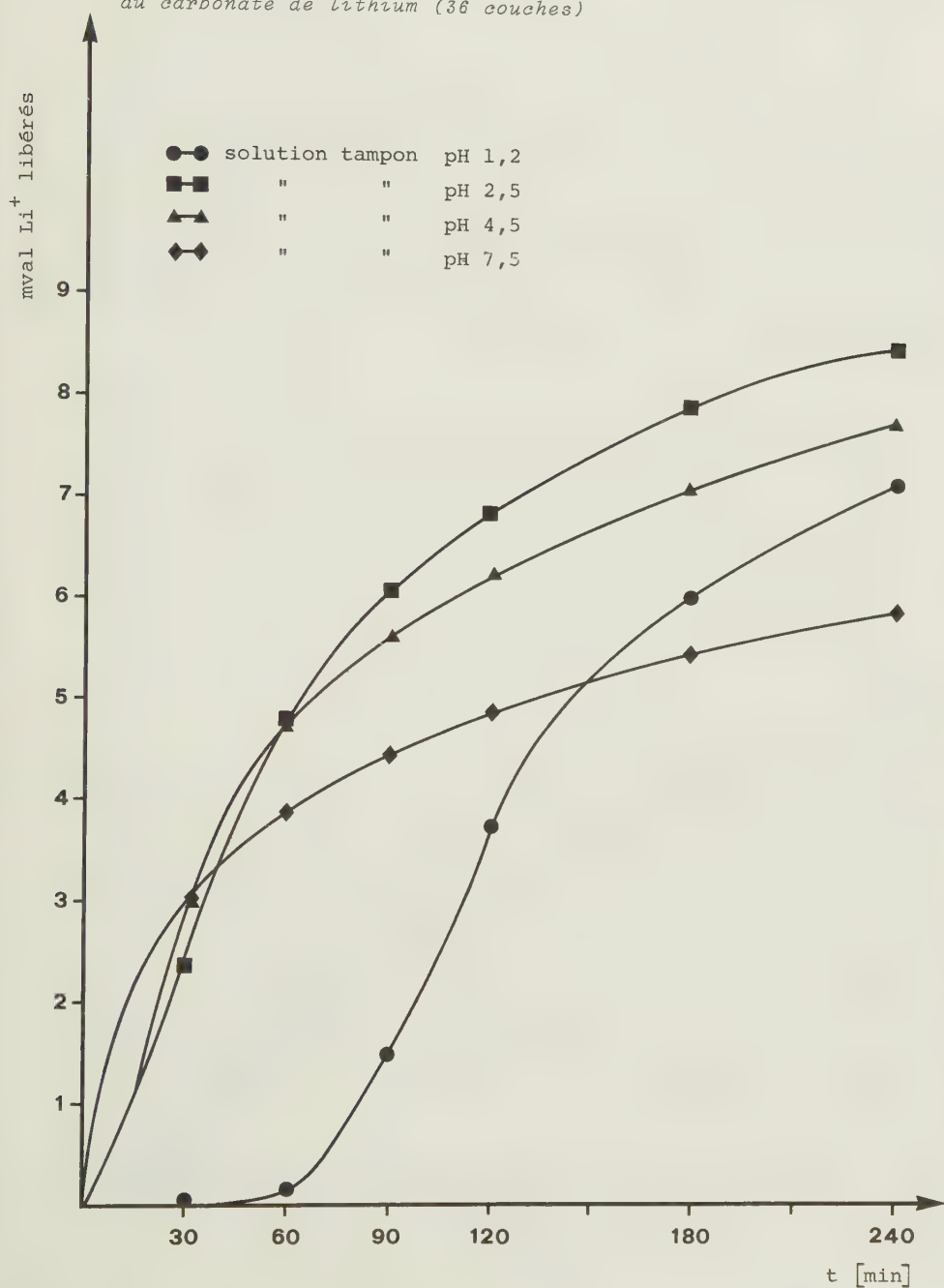


FIGURE 7

*Influence du milieu de dissolution sur la libération
du carbonate de lithium (36 couches)*



En milieu alcalin, l'enrobage de gomme laque se solubilise partiellement.

Le sulfate de lithium (fig. 8) présente des profils de dissolution semblables pour les pH acides et l'eau. Par contre, la libération est très rapide en milieu alcalin, en raison de la solubilisation partielle de l'enrobage.

Les expériences effectuées avec les deux sels selon la méthode des changements progressifs de pH (fig. 9) permettent de tirer des conclusions semblables.

II.3.4.3 Estimation de la reproductibilité

Pour le carbonate, la variabilité est testée 3 fois par lot sur deux lots de fabrication différents, de même formule (fig. 10). La figure 11 montre, pour le sulfate, la reproductibilité à l'intérieur d'un même lot.

II.4 Conclusions

Ce procédé de fabrication est intéressant puisqu'il permet de diriger la vitesse de libération d'un principe actif selon l'épaisseur et la nature de l'enrobage. Le recouvrement de petites unités offre une plus grande sécurité que celui d'un comprimé unique. Enfin, il est possible de mélanger, pour une même dose, des microgranules présentant des caractéristiques de libération différentes (dose initiale rapidement libérée, doses "retard" échelonnées).

FIGURE 8

*Influence du milieu de dissolution sur la libération
du sulfate de lithium (26 couches)*

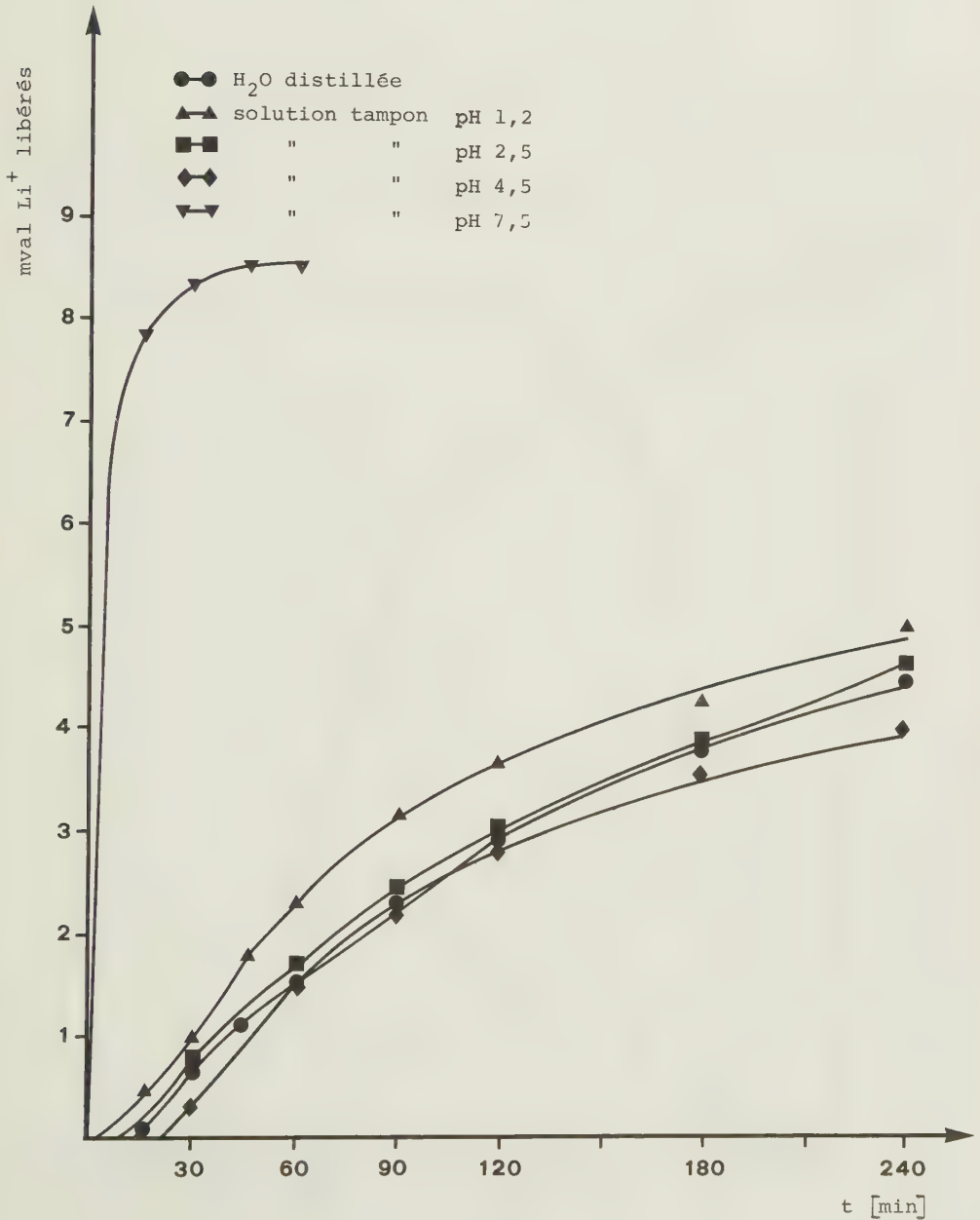


FIGURE 9

Influence du changement progressif de pH sur la libération du carbonate et du sulfate de lithium

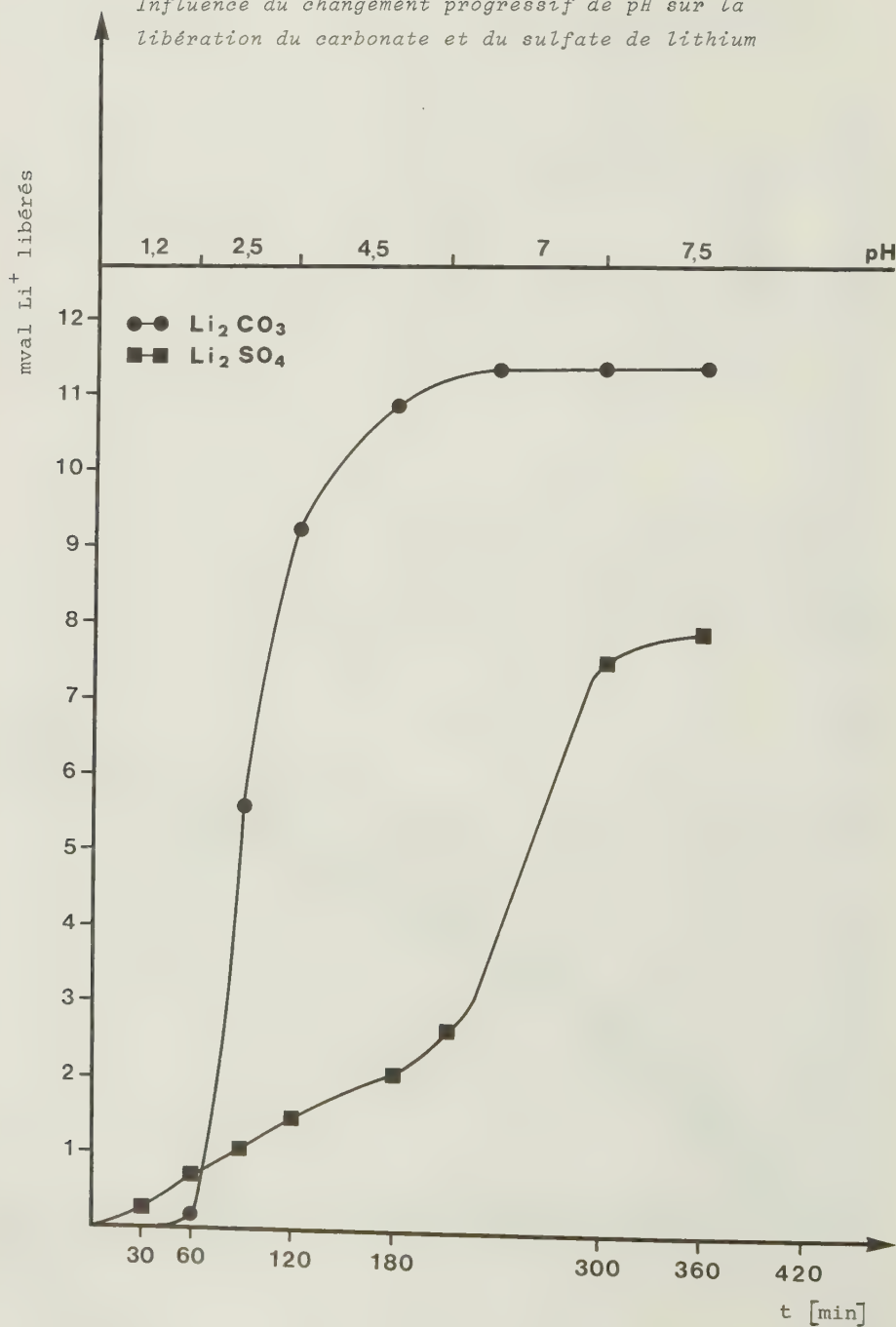


FIGURE 10

Variabilité de la libération du carbonate de lithium
entre 2 lots de fabrication (pH 1,2, 31 couches)

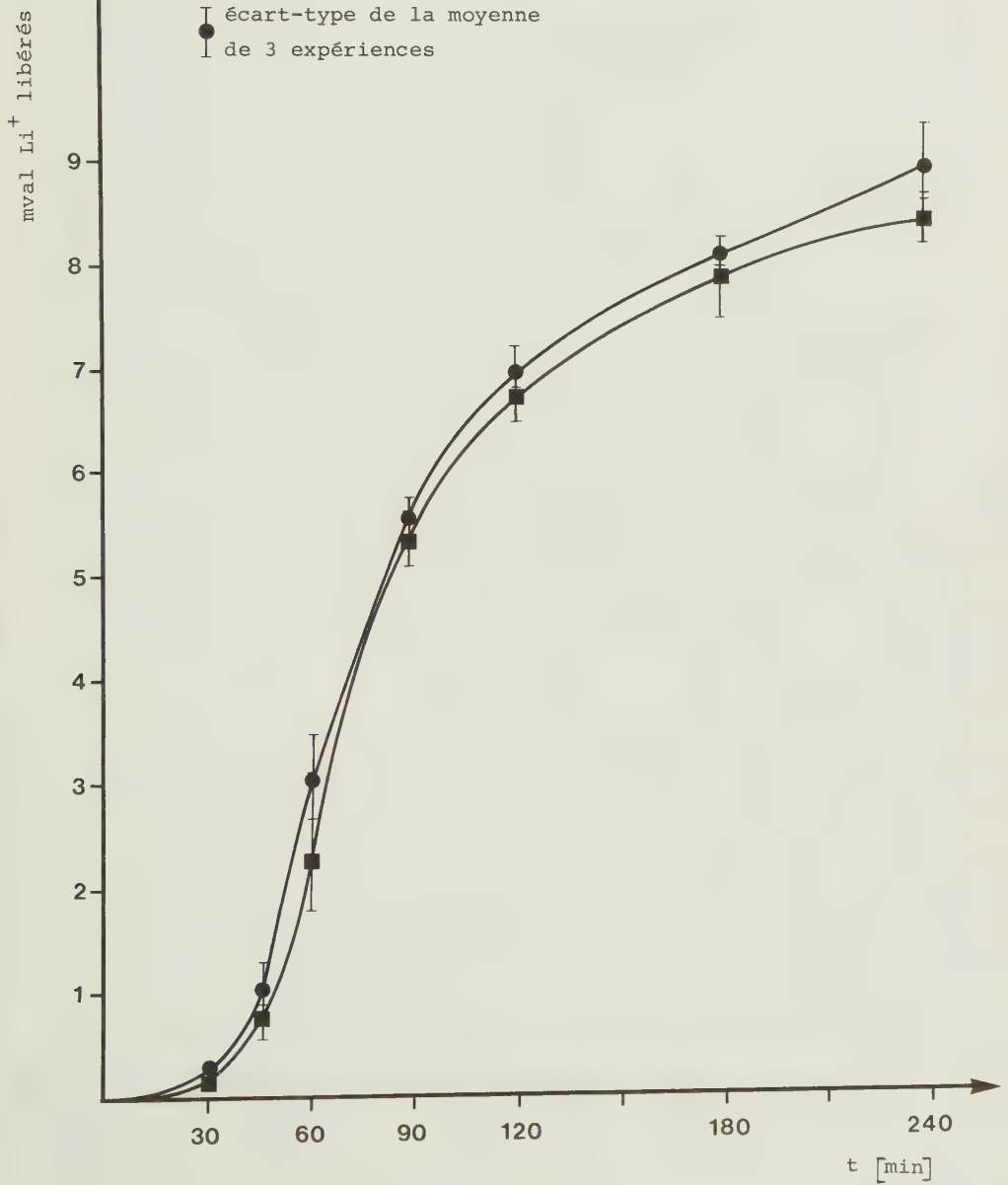
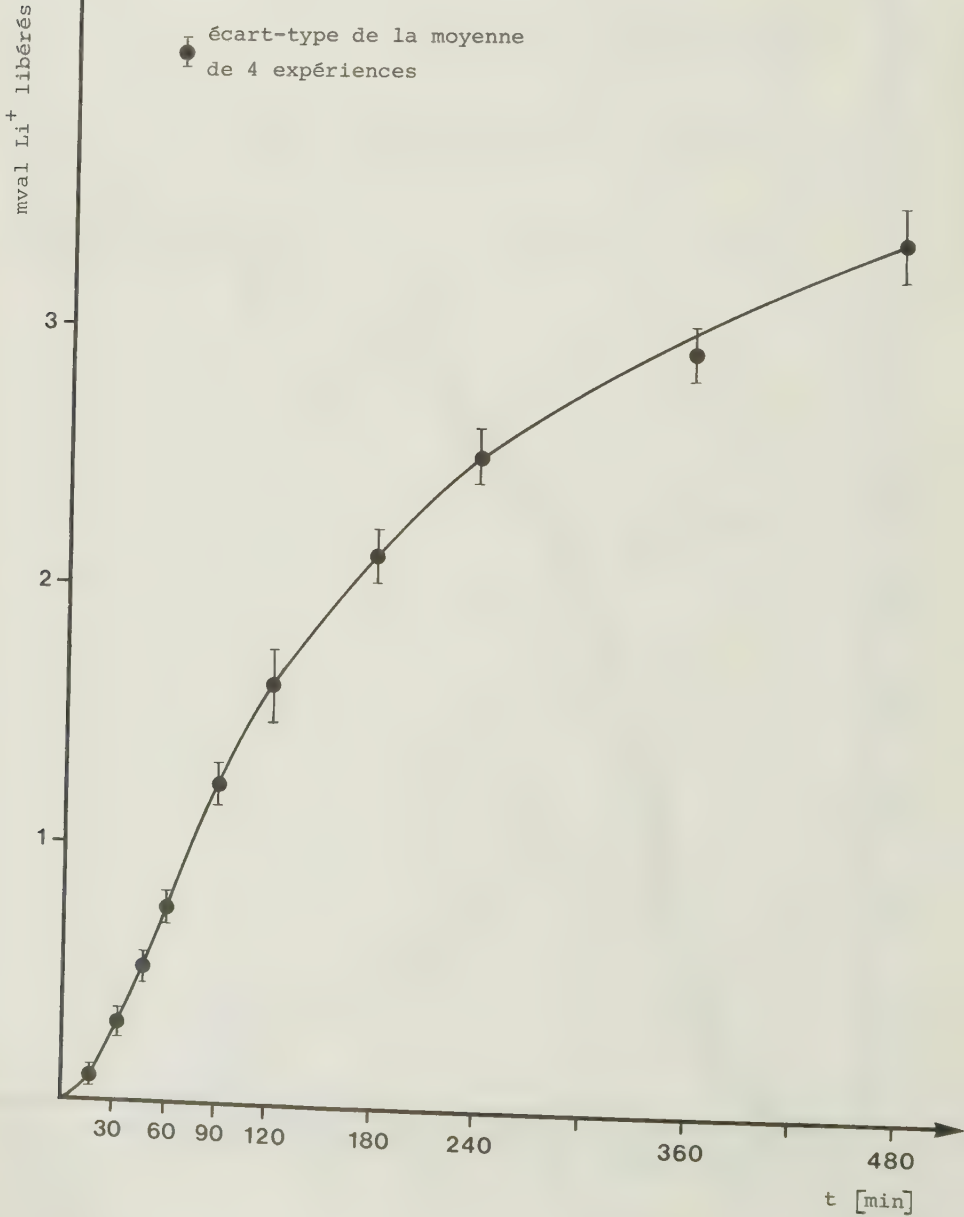


FIGURE 11

Variabilité de la libération du sulfate de lithium à l'intérieur d'un même lot de fabrication (H_2O , 26 couches)



Cependant, l'élaboration de telles formes galéniques est relativement longue, élevant le coût de la production, même si les opérations successives d'enrobage et de fixation du médicament peuvent être automatisées. De plus, le grand nombre d'opérations est susceptible de devenir une source d'erreur et de diminuer la reproductibilité de fabrication. Une perte non négligeable en principe actif est due à sa fixation sur les parois de la turbine ou à sa disparition lors du séchage par courant d'air. Enfin, ce procédé limite la quantité de substance active que l'on peut incorporer sur le support et entraîne donc une administration de plusieurs doses quotidiennes, ce qui est en contradiction avec un des buts recherchés par une forme galénique à action prolongée, soit la simplification du traitement.

Pour ces différentes raisons, et malgré l'intérêt théorique et technologique de ce procédé, nous n'avons pas jugé adéquat d'approfondir davantage nos recherches avec cette forme galénique.

III. Fabrication des comprimés type matrice hydrophile et contrôle *in vitro*

III.1 Choix des produits et des appareils

Des essais parallèles avec des comprimés de sulfate et de carbonate de lithium ont montré, pour le deuxième sel, une libération *in vitro* très modifiée par les variations de pH. Cherchant au contraire à obtenir une forme galénique peu influencée par ce facteur, nous avons poursuivi la plus grande partie de notre étude avec le sulfate; les résultats limités obtenus avec le carbonate, ne sont présentés que pour justifier l'emploi de l'autre sel.

L'agent gélifiant choisi est une gomme naturelle que nous appellerons G, essentiellement constituée de polysaccharides, de viscosité élevée. Ses propriétés sont particulièrement intéressantes pour la constitution de matrices hydrophiles, car sa viscosité et son hydratation ne sont que très peu influencées par le pH du milieu, la concentration ionique ou la composition enzymatique.

Tous les comprimés sont fabriqués par granulation humide, avec une solution hydroalcoolique de PVP (Kollidon^R K30) comme liant pour le carbonate de lithium. Pour le sulfate de lithium plus hygroscopique que l'autre sel, nous avons observé avec cette solution une augmentation du volume des comprimés, par absorption d'eau, ainsi qu'une déformation de la matrice hydratée. Pour remédier à cet inconvénient, nous avons donc recouru

à une solution alcoolique d'une résine (=R), en raison de ses caractéristiques de cohésion particulièrement élevées et de son hydrophobicité. Cette résine est insoluble dans l'eau et en milieu acide et partiellement soluble en milieu alcalin.

Les différents paramètres étudiés dans ce travail sont testés sur des lots de 200-300 g de sels de lithium; la compression est effectuée avec une presse hydraulique assurant une bonne reproductibilité de la pression et permettant l'élimination de la variation de poids des comprimés (APEX PM14, APEX Construction Ltd., Londres).

Le passage à la production industrielle avec une machine excentrique (Deshusses R2, Genève) et des conditions de fabrication semblables à celles du laboratoire n'a pas posé de problèmes particuliers; nous avons, en effet, obtenu des caractéristiques physiques des comprimés et des conditions de libération semblables avec les lots du laboratoire et ceux de la fabrication industrielle.*

III.2 Mode opératoire

Après mélange du principe actif avec la gomme hydrophile, la masse homogène obtenue est humectée avec la solution de liant puis granulée (granulateur oscillant, ERWEKA type FGS). Les granules sont séchés à 60° C dans une étuve à air chaud, recalibrés sur le même granulateur et mélangés avec 2% de lubrifiants (stéarate de magnésium + talc, 3P+1P) au moyen d'un mélangeur à mouvement tridimensionnel pendant 20 min à 50 tpm (TURBULA T2, W.A. Bachofen Maschinenfabrik, CH-Bâle). Les mélanges

* LITHIOFOR^R, Vifor S.A., Genève.

ainsi obtenus sont comprimés avec la presse hydraulique à une force de compression de 4000 kg ou sur la machine à comprimer excentrique avec le même poinçon.

Les changements nécessités par l'étude des paramètres sont mentionnés dans les chapitres correspondants.

Puisque la dose thérapeutique moyenne est de l'ordre de 24 mval de lithium par jour, nous avons préparé des comprimés de 12 mval, correspondant à 660 mg de sulfate de lithium. Le dosage des comprimés de carbonate de lithium est plus élevé (15,76 mval Li^+ ou 583 mg de carbonate de lithium), puisque nous avons utilisé des comprimés correspondant à une formule expérimentale. Les comprimés sont sécables, afin de permettre une éventuelle posologie plus nuancée. Leur forme rectangulaire, arrondie biconvexe avec rainure centrale, est choisie en raison de sa facilité d'administration.

Les ions Li^+ sont dosés par absorption atomique (v. chap. II). A cet effet, les comprimés ou les granulés sont finement broyés au mortier. Une prise de ~ 500 mg exactement pesée est agitée 2 h avec 300 ml d'une solution tampon de pH 7,5 (= suc intestinal artificiel, Ph. Helv. VI). Cette solution est filtrée sur papier et complétée dans un ballon jaugé au volume de 500,0 ml. 3 ml de cette dernière solution sont prélevés et dilués à 100,0 ml avec le même tampon.

Nous avons contrôlé la précision de ce dosage au moyen d'un mélange exact des constituants des comprimés et obtenu un résultat de $99,62\% \pm 0,63$ (déterminé sur 3 essais).

III.3 Libération *in vitro*

Nous avons mesuré la vitesse de libération *in vitro* des différentes formules expérimentales décrites plus loin avec la méthode utilisée pour les microgranules. Seules les dimensions des mailles du panier ont été augmentées, pour permettre la libre circulation du milieu de dissolution.

A notre connaissance, il n'existe pas d'expressions mathématiques adéquates dans la littérature décrivant avec exactitude la cinétique de libération de médicaments incorporés dans des matrices hydrophiles. Les résultats de *Lapidus* et *Lordi*^{201, 202}, obtenus à partir d'une surface plane unique d'un comprimé, concordent avec la théorie de *T. Higuchi* et *W. Higuchi*²¹³⁻²¹⁵ concernant la libération à partir des pommades, qui prévoit une linéarité de la quantité libérée en fonction de la racine carrée du temps. Cependant, avec la surface totale des comprimés, leurs résultats s'écartent positivement de la linéarité. Quant aux valeurs expérimentales de *Baun* et *Walker*¹⁹⁴ (matrices à base de Carbopol^R), elles s'en écartent négativement.

En raison de la complexité de ce phénomène, nous résumerons les différentes théories de libération à partir des matrices hydrophiles, en précisant leurs limites et les différents paramètres qui interviennent. Puis nous déterminerons certaines caractéristiques de nos comprimés, utiles à l'interprétation des résultats.

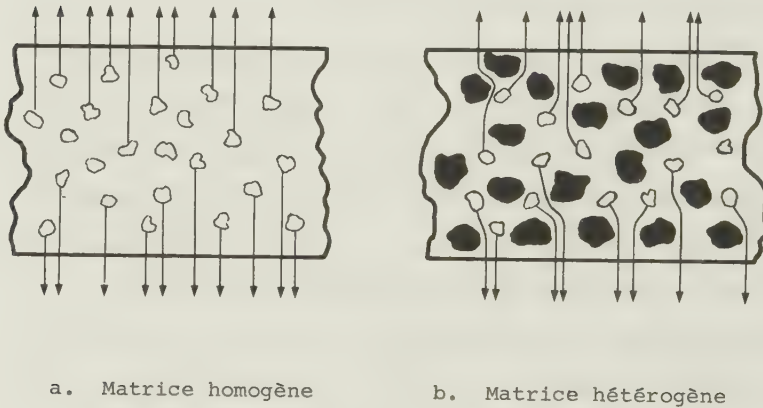
Enfin, prenant toujours comme critère la libération *in vitro*, nous mettrons en évidence l'influence des paramètres de formulation, de fabrication ou de dissolution.

III.3.1 Considérations théoriques

Les différentes théories de libération de substances actives incorporées dans des matrices sont décrites par W. Higuchi et T. Higuchi²¹⁶⁻²¹⁸; elles sont essentiellement régies par les lois de diffusion.

T. Higuchi²¹⁷ distingue les matrices homogènes des matrices hétérogènes. Le schéma de la figure 12 permet de concrétiser cette différence.

FIGURE 12



La première image (a) indique que la diffusion du principe actif après sa dissolution s'effectue à travers tous les constituants de la matrice. Dans le deuxième cas (b), les voies de diffusion contournent les fragments de la matrice qui sont imperméables aux molécules de la substance médicamenteuse.

En plus des propriétés de la matrice elle-même, il faut considérer l'état physique du principe actif à l'intérieur de cette dernière et distinguer :

- 1) Matrices homogènes avec principe actif en solution.
- 2) Matrices homogènes avec principe actif dispersé sous forme solide.
- 3) Matrices hétérogènes avec principe actif en solution.
- 4) Matrices hétérogènes avec principe actif dispersé sous forme solide.

Nous reviendrons plus loin sur cette classification pour définir à quel type appartiennent les matrices qui font l'objet de ce travail.

Le processus de libération de principes actifs incorporés dans des matrices hydrophiles peut se décomposer en 4 stades :

- 1) Pénétration du milieu de dissolution dans le comprimé avec libération simultanée d'une faible quantité du principe actif.
- 2) Gonflement de la gomme hydrophile par absorption d'eau, avec formation d'une barrière gélifiée.
- 3) Pénétration de liquide dans les zones profondes du comprimé, par diffusion à travers la couche gélifiée et dissolution du principe actif.
- 4) Diffusion du principe actif vers l'extérieur, à travers la barrière gélifiée.

La pénétration du liquide à l'intérieur du comprimé dépend non seulement de la porosité mais aussi du passage à travers la couche déjà gélifiée.

La cinétique de libération à partir des matrices hydrophiles a été étudiée par *Lapidus* et *Lordt*^{201, 202}. Ces auteurs ont trouvé, à partir d'une surface plane unique, une relation linéaire entre la quantité libérée et la racine carrée du temps. Ils ont également montré que les équations de *T. Higuchi* et *W. Higuchi*^{217, 219} décrivant la libération de médicaments à partir de matrices insolubles et de pommades homogènes s'appliquaient aux matrices hydrophiles. Ces auteurs distinguent deux cas.

1) La substance médicamenteuse a une solubilité limitée et elle n'est pas entièrement dissoute au moment où le polymère est hydraté; ainsi, la diffusion commence à partir d'une solution saturée. Ce phénomène est décrit par l'équation suivante :

$$\frac{Q_t}{t^{\frac{1}{2}}} = S \left[D' \epsilon C_s \left(\frac{2Q_0}{V} - \epsilon C_s \right) \right]^{\frac{1}{2}} \quad (5)$$

où :

- Q_t = quantité libérée au temps t
- Q_0 = quantité initiale de principe actif dans le comprimé
- V = volume effectif de la matrice hydratée
- C_s = solubilité du principe actif dans le milieu de dissolution
- ϵ = porosité de la matrice hydratée
- D' = coefficient apparent de diffusion dans la matrice hydratée
- S = surface effective de diffusion.

La relation entre D' et D qui est le coefficient de diffusion dans le milieu de dissolution, est exprimée par :

$$D' = \frac{D}{\tau} \quad (6)$$

où τ représente la tortuosité de la matrice.

La relation d'*Higuchi*²¹⁷, établie entre les porosités de la matrice non hydratée (ϵ_0) et hydratée, permet d'écrire :

$$\epsilon = \epsilon_0 + K \left(\frac{Q_0}{V} \right) \quad (7)$$

pour les systèmes où le principe actif est le seul composant extractible. La constante K est introduite pour transformer Q_0/V en fraction de volume réel du principe actif dans la matrice. K est égal au volume spécifique de la substance active (= 1/densité substance active) si Q_0/V est exprimé en g/ml. Si la porosité initiale ϵ_0 est très petite ou si la fraction de volume de la matrice occupée par le principe actif est élevée, $\epsilon \approx K \cdot (Q_0/V)$. Introduisant ainsi une relation linéaire entre la concentration du médicament et la porosité, on peut écrire :

$$\frac{Q_t}{t^{\frac{1}{2}}} = Q_0 \left(\frac{S}{V} \right) \left[\frac{DKC_S}{\tau} (2 - KC_S) \right]^{\frac{1}{2}} \quad (8)$$

Si la solubilité du principe actif est très faible, l'équation (5) devient :

$$\frac{Q_t}{t^{\frac{1}{2}}} = S \left[\frac{2 \cdot D' \cdot \epsilon C_s Q_0}{V} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (9)$$

Dans ce cas, la libération est contrôlée par la dissolution du principe actif et non par sa diffusion dans le gel.

2) Le principe actif est complètement dissous lorsque la matrice est hydratée :

$$\frac{Q_t}{t^{\frac{1}{2}}} = 2 Q_0 \left(\frac{S}{V} \right) \left[\left(\frac{D'}{\tau} \right) \right]^{\frac{1}{2}} \quad (10)$$

Les mêmes auteurs ont déterminé les coefficients apparents de diffusion de principes actifs dans des gels de concentrations variables, selon les équations suivantes :

a) pour des principes actifs solubles :

$$D' = \frac{\pi}{60} \cdot \left(\frac{\text{pente}}{2 S C_0} \right)^2 \quad (11)$$

C_0 = concentration initiale dans le gel

b) pour des principes actifs peu solubles :

$$D' = \frac{1}{120 \cdot C_s \cdot C_0} \cdot \left(\frac{\text{pente}}{S} \right)^2 \quad (12)$$

Pour ces systèmes particuliers, la pente correspond à $Q_t/t^{\frac{1}{2}}$.

Les valeurs théoriques de libération obtenues à partir d'une surface plane unique par les équations (5) et (10) sont très proches des données expérimentales.

Par contre, les résultats obtenus avec la surface totale des comprimés s'écartent positivement de la linéarité. Cette déviation est attribuée à l'augmentation excessive de la surface du comprimé par rapport au volume de la matrice.

III.3.1.1 Variation des paramètres de dissolution au cours du test de libération

Du résumé théorique qui précède et de nos propres résultats qui seront exposés plus loin, il est aisé de se rendre compte que la libération à partir de la surface globale d'un comprimé formé de matrice hydrophile est un phénomène très complexe; il est donc difficile à exprimer au moyen d'une équation unique.

En effet, toute la théorie vue plus haut ne s'applique qu'à une libération à partir d'une surface plane et constante, jusqu'à 30-50% de la concentration initiale.

Les équations de *Cobby* et *coll.*^{220, 221} tiennent compte d'un certain changement en fonction du temps, mais d'essentiellement à la libération du médicament de la surface effective de la matrice. Cette dernière conserve les mêmes caractéristiques géométriques initiales.

La cinétique de libération à partir de la surface intégrale d'une matrice hydrophile est donc continuellement influencée par le changement de ses dimensions et de ses caractéristiques.

Dans le tableau 7, nous reprenons les symboles de l'équation (5) pour indiquer quels paramètres sont modifiés au cours du temps et dans quel sens ils influencent la libération.

Tableau 7

Variation des paramètres au cours de la libération

Paramètres	Modification au cours du temps	Influence sur la libération
D	→	→
τ	↘	↗
D'	↗	↗
ϵ	↗	↗
C_s	→	→
V	↗	↘
S	↗	↗
Q/V	↘	↘
S/V	↘	↘

→ pas de changement ↗ augmentation ↘ diminution

La tortuosité du gel diminue au cours du temps, par hydratation de la gomme hydrophile et modification de la forme initiale des macromolécules. D'autre part, elle varie graduellement de l'intérieur à l'extérieur du comprimé hydraté. Il en résulte une augmentation du coefficient de diffusion D', donc de la vitesse de libération.

Si la porosité est négligeable à l'état sec, elle devient très élevée lors du gonflement de la matrice. Contrairement aux matrices plastiques, l'augmentation de la porosité n'est donc pas due seulement à l'espace laissé libre par le principe actif libéré, mais aussi par une modification de la structure initiale. Il n'est par conséquent pas possible d'établir une relation linéaire entre l'augmentation de la porosité et la quantité libérée.

La solubilité de la substance active reste constante, dans la mesure où aucun adjuvant ou facteur externe ne la modifie dans son micro-environnement.

L'accroissement du volume entraîne une augmentation de la couche de diffusion qui n'a pas elle-même une valeur semblable, à un temps donné, dans tout le périmètre de la matrice.

Le rapport S/V diminue en fonction du temps, puisque l'augmentation du volume est plus important que celui de la surface.

III.3.1.2 Paramètres dimensionnels des comprimés de sulfate de lithium

Nous avons mesuré la surface et le volume des comprimés à l'état sec ainsi que l'augmentation de leurs dimensions en cours de dissolution. Ces mesures nous ont permis d'énoncer quelques remarques sur le type de libération rencontré avec ces matrices hydrophiles.

1) Etat sec

Les comprimés de sulfate de lithium, en raison de leur forme particulière, ont été décomposés pour effectuer ces mesures, selon le schéma de la figure 13. La rainure médiane est négligée pour la détermination de la surface.

Les calculs des différents volumes et surfaces partiels permettent d'obtenir leurs valeurs totales :

$$\begin{aligned} S_{\text{tot}} &= 4,07 \text{ cm}^2 \\ V_{\text{tot}} &= 0,523 \text{ cm}^3 \end{aligned}$$

2) Etat hydraté

A l'aide d'un pycnomètre à large col de 15 ml, nous avons mesuré le changement de volume du comprimé au cours de la dissolution. Parallèlement, longueur, largeur et hauteur ont été déterminées avec un pied à coulisse. L'ensemble de ces résultats est consigné dans le tableau 8.

FIGURE 13

Décomposition géométrique d'un comprimé

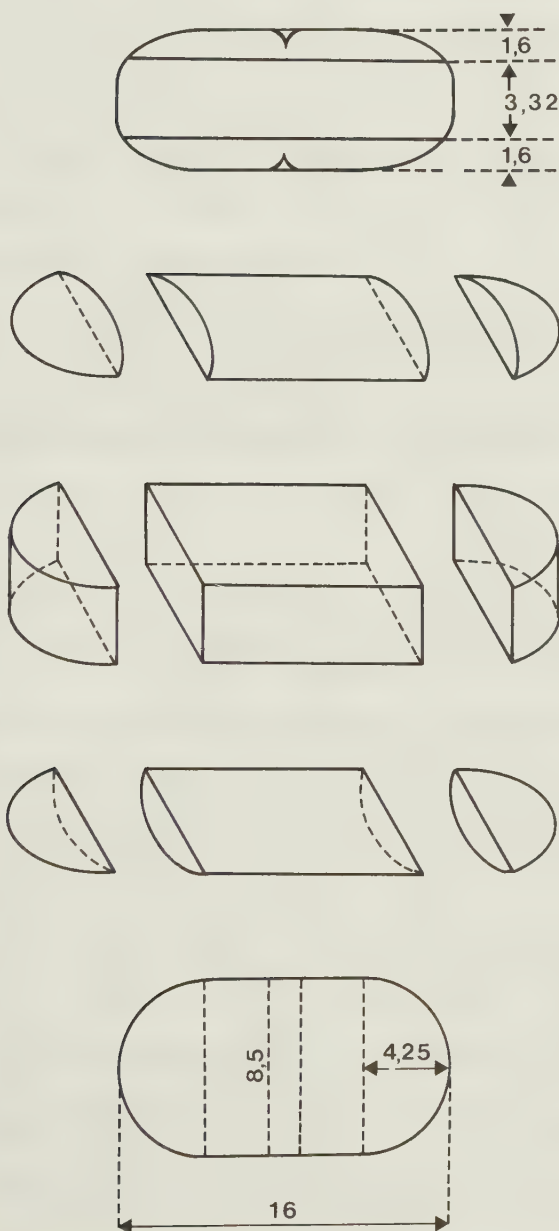


Tableau 8
Variations des dimensions des comprimés au cours de la dissolution

Temps [min]	Suc gastrique (pH 1,2)				Suc intestinal (pH 7,5)			
	Volume [cm ³]	Longueur [cm]	Largeur [cm]	Hauteur [cm]	Volume [cm ³]	Longueur [cm]	Largeur [cm]	Hauteur [cm]
0	0,520	1,690	0,856	0,652	0,520	1,690	0,856	0,652
60	1,653 (+5,51)	1,962	1,173	1,113	1,718 (+3,21)	1,893	1,183	1,023
120	2,056 (+2,92)	2,131	1,240	1,170	2,113 (+2,19)	2,113	1,217	1,133
180	2,348 (+2,39)	2,272	1,290	1,160	2,452 (+2,14)	2,273	1,273	1,146
240	2,519 (+4,69)	2,386	1,330	1,140	2,754 (+3,04)	2,413	1,337	1,200
300	2,683 (+3,58)	2,423	1,353	1,100	2,924 (+2,25)	2,537	1,360	1,226
360	—	—	—	—	3,110 (+2,81)	2,633	1,446	1,193
420	2,911 (+1,84)	2,570	1,430	1,080	3,230 (+1,82)	2,650	1,463	1,206

Les valeurs entre parenthèses correspondent aux coefficients de variation entre 3 mesures.

III.3.1.3 Considérations sur le modèle de libération

Sans prétendre définir un modèle mathématique précis de la libération des sels de lithium à partir des matrices hydrophiles, nous pouvons cependant faire quelques constatations, une étude plus détaillée de ces processus faisant actuellement l'objet d'un travail dans notre laboratoire.

La libération dépend de la pénétration de l'eau dans le comprimé, de la dissolution du principe actif puis de sa diffusion dans la couche hydratée.

Le volume d'un comprimé sec, calculé par décomposition du comprimé en différents éléments (fig. 13), ainsi que l'augmentation du volume lors de l'hydratation progressive de la matrice, permettent d'établir le tableau 9, en tenant compte des résultats de libération.

Tableau 9

Concentration en sulfate de lithium à l'intérieur de la matrice au cours du temps

Temps [h]	Volume cpr [cm ³]	Quantité de principe actif dans la matrice [g]	Concentration dans la matrice (=C _t) [g/ml]	C _t /C _s
0	0,520	0,660	1,269	4,41
1	1,65	0,448	0,272	0,95
2	2,05	0,381	0,186	0,65
3	2,35	0,302	0,128	0,45
4	2,52	0,219	0,087	0,30
5	2,68	0,159	0,043	0,15
7	2,91	0,075	0,025	0,09

Les valeurs du rapport C_t/C_s nous permettent de constater que dans la phase initiale du processus d'hydratation, le sulfate de lithium est dispersé dans le volume de la matrice à une concentration 4,4 fois supérieure à sa solubilité C_s (dans un milieu de pH 1,2). Par conséquent, la libération s'effectue à partir d'une couche de saturation. A ce stade, la matrice peut être considérée comme homogène, avec un principe actif dispersé sous forme solide.

Cependant, après une heure déjà, le volume de la matrice a triplé; pendant ce temps, une partie du principe actif est libérée. La concentration restant dans ce volume est alors inférieure à la concentration de saturation. Ainsi, si une abstraction nous permettait de considérer le comprimé hydraté comme un système fermé et homogène, nous pourrions conclure que la libération s'effectue à partir d'une matrice homogène renfermant le principe actif sous forme de solution. Cependant, l'hydratation du comprimé n'est pas uniforme de l'extérieur vers l'intérieur, la partie externe étant plus hydratée que la partie interne, selon un gradient de concentration en eau. Par conséquent, dès son contact avec l'eau, le sulfate de lithium n'est pas entièrement solubilisé dans la totalité de la couche hydratée, mais seulement dans une fraction de cette dernière.

III.3.2 Interprétation des résultats

Nous l'avons vu, la libération *in vitro* à partir de la surface totale des comprimés, ne peut suivre une cinétique simple. Cependant, la plupart de nos résultats expérimentaux ne

s'écarteront que très peu de la linéarité, si la quantité libérée est exprimée en fonction de $t^{\frac{1}{2}}$.

Pour cette raison, nous avons calculé pour la plupart des résultats les droites de régression, exprimées dans les tableaux 14 à 21. Il y figure en plus le temps de latence et le temps nécessaire à la libération de 50% du principe actif ($=T_{50}$).

Par un exemple graphique (fig. 14), nous montrons que les résultats obtenus s'écarteront peu de la linéarité, comme l'indiquent les valeurs de F calculé *. Pour faciliter la comparaison, l'origine est déplacée vers la droite. Le tableau 10 donne les équations des droites de régression correspondantes.

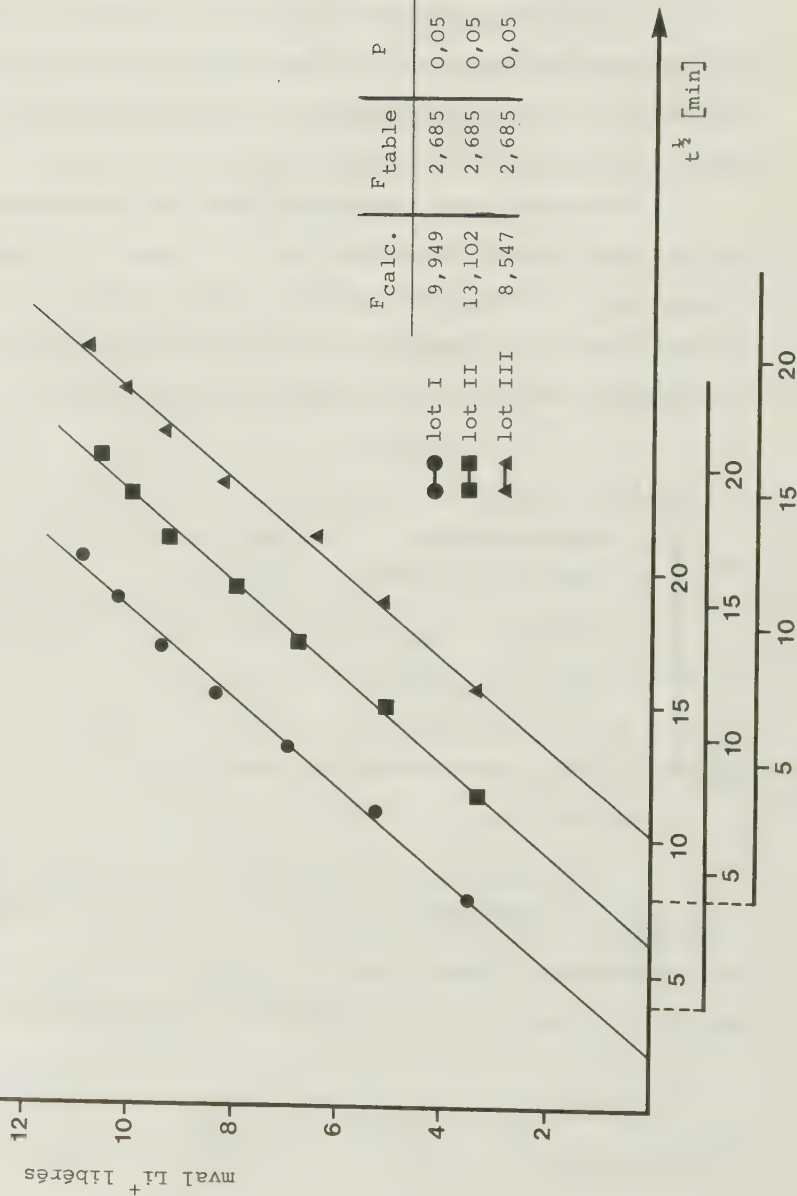
Tableau 10

Lots	Equations des droites de régression	temps latence [min]	T_{50} [min]
I	$y = -1,223 + 0,593 \sqrt{x}$	4,25	148,4
II	$y = -1,223 + 0,579 \sqrt{x}$	4,46	155,6
III	$y = -1,417 + 0,597 \sqrt{x}$	5,63	154,3

* Les droites de régression et les tests de linéarité en fonction de $t^{\frac{1}{2}}$ ont été effectués avec l'ordinateur CDC-3800 de l'Université de Genève, avec un programme en langage Fortran IV, établi par le Dr E. Doelker, chef de travaux.

FIGURE 14

Exemple d'approche de linéarisation de la libération en fonction de $t^{\frac{1}{2}}$
(reproductibilité entre 3 lots de fabrication, v. page 84)



Pour tous les tests de dissolution, nous avons analysé séparément 4 comprimés et calculé les écart-types par rapport à la moyenne. Pour la comparaison statistique entre deux moyennes, et avant l'utilisation du test approprié, nous avons contrôlé l'homogénéité de deux variances avec un test de F (bilatéral).

Dans le cas des variances trouvées homogènes, nous avons procédé à un test de "t", alors que c'est le test de COCHRAN qui a été appliqué pour les variances hétérogènes.

Pour la comparaison de plusieurs moyennes, nous avons vérifié l'homogénéité des variances par le test de BARTLETT et effectué un test de "F" quand elles ont été trouvées homogènes.

En conclusion, toutes les différentes courbes représentées sur les graphiques qui suivent se sont révélées significativement différentes, en raison de la faible dispersion à l'intérieur de chaque lot de fabrication et de chaque expérience. Ainsi, nous n'avons pas jugé utile de donner dans ce travail tous ces calculs statistiques, pour ne pas en alourdir la présentation.

III.3.2.1 Reproductibilité de fabrication

La vitesse de libération sert de critère de reproductibilité de fabrication des comprimés de sulfate de lithium. Elle est étudiée au niveau de la production de laboratoire et de la fabrication industrielle, aussi bien d'un lot de fabrication à l'autre qu'au sein d'un même lot (fig. 15 et 16 et tabl. 11 et 12).

FIGURE 15

*Variabilité de la libération entre 3 lots de fabrication
de laboratoire (pH 1,2)*

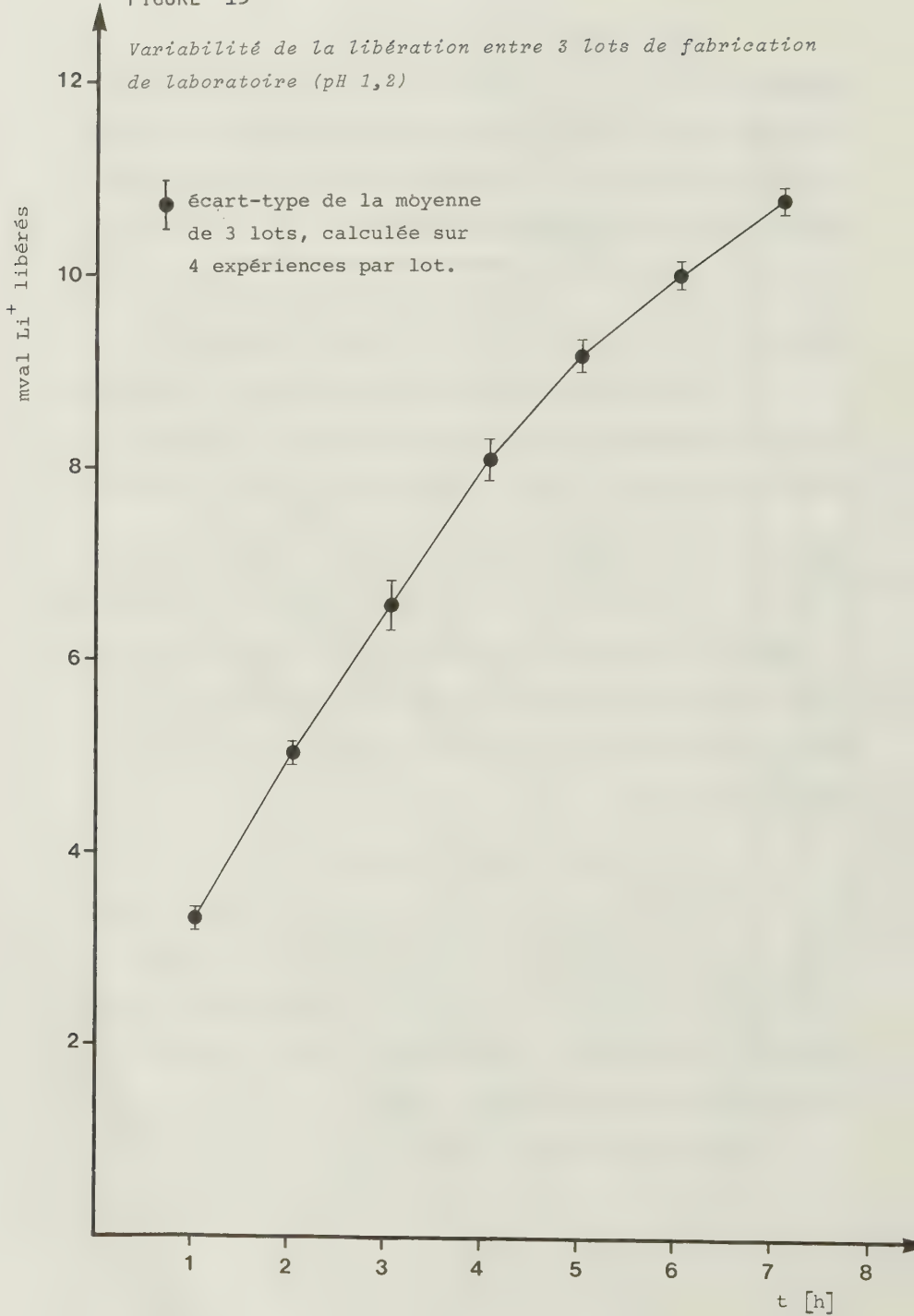


FIGURE 16

Variabilité de la libération entre 5 lots de fabrication industrielle (pH 2,5)

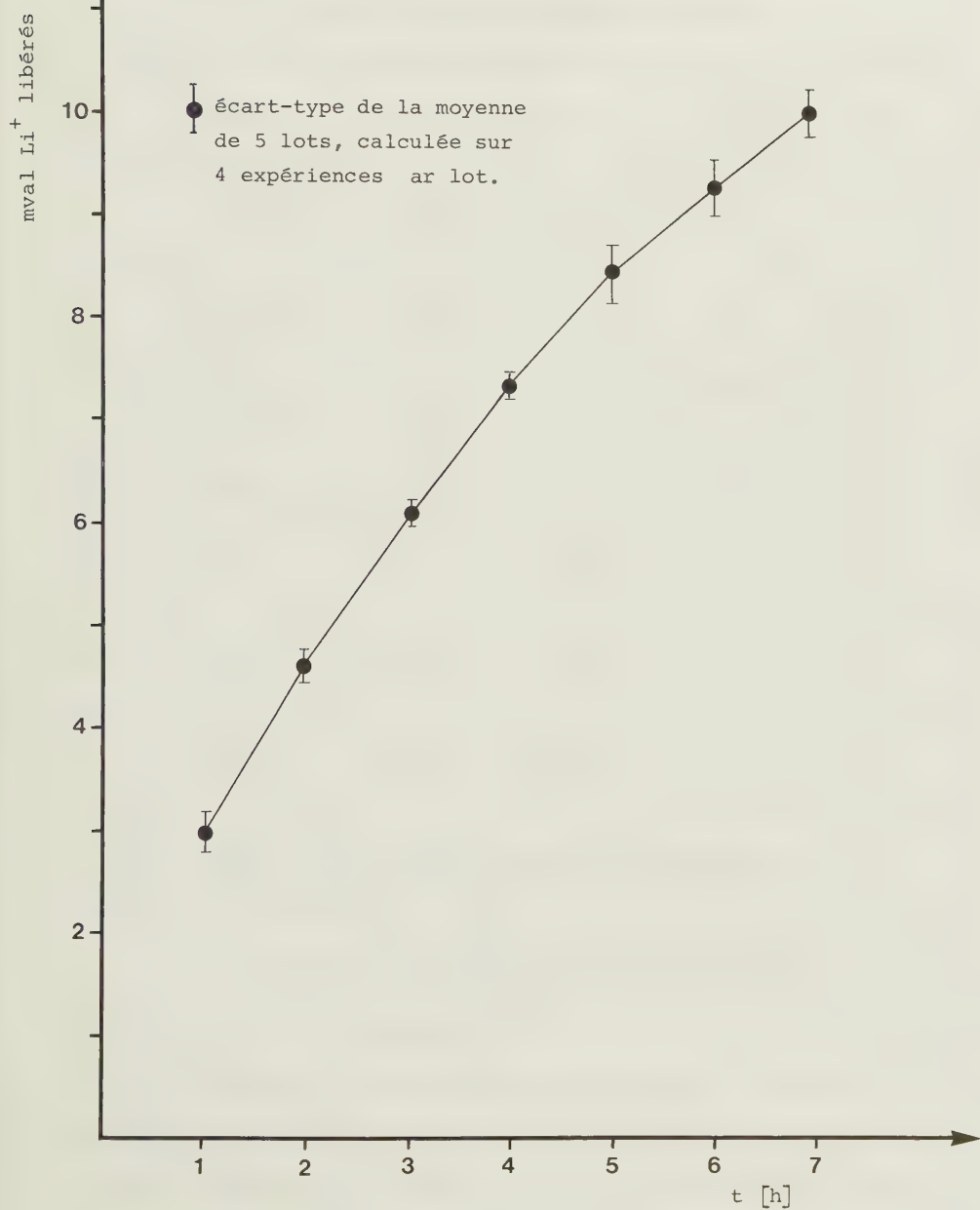


Tableau 11

*Reproductibilité de la libération à l'intérieur de 3 lots
de fabrication de laboratoire (pH 1,2)*

Temps [min]	Lot I	Lot II	Lot III
60	3,401 ($\pm 1,28$)	3,250 ($\pm 0,81$)	3,305 ($\pm 1,48$)
120	5,137 ($\pm 0,87$)	5,024 ($\pm 0,82$)	5,057 ($\pm 2,55$)
180	6,753 ($\pm 1,17$)	6,561 ($\pm 0,61$)	6,227 ($\pm 3,10$)
240	8,161 ($\pm 1,54$)	7,822 ($\pm 1,95$)	8,080 ($\pm 1,85$)
300	9,202 ($\pm 0,26$)	8,952 ($\pm 1,26$)	9,160 ($\pm 1,81$)
360	10,034 ($\pm 0,59$)	9,798 ($\pm 0,37$)	9,892 ($\pm 0,94$)
420	10,750 ($\pm 0,54$)	10,466 ($\pm 0,67$)	10,684 ($\pm 0,84$)

Les résultats sont exprimés en mval Li^+ libérés.

Les valeurs entre parenthèses correspondent aux
coefficients de variation entre 4 mesures.

Tableau 12

*Reproductibilité de la libération à l'intérieur de 5 lots
de fabrication industrielle (pH 2,5)*

Temps [min]	Lot I	Lot II	Lot III	Lot IV	Lot V
60	3,146 ($\pm 0,78$)	2,970 ($\pm 4,92$)	3,172 ($\pm 1,99$)	2,766 ($\pm 6,07$)	3,069 ($\pm 2,90$)
120	4,732 ($\pm 0,47$)	4,479 ($\pm 6,36$)	4,632 ($\pm 1,98$)	4,686 ($\pm 6,28$)	4,783 ($\pm 1,35$)
180	6,022 ($\pm 0,41$)	6,165 ($\pm 3,33$)	5,940 ($\pm 0,71$)	6,158 ($\pm 3,18$)	6,155 ($\pm 3,70$)
240	7,259 ($\pm 1,09$)	7,371 ($\pm 3,00$)	7,206 ($\pm 2,07$)	7,477 ($\pm 2,59$)	7,584 ($\pm 1,17$)
300	8,406 ($\pm 1,25$)	8,331 ($\pm 4,53$)	8,203 ($\pm 0,96$)	8,573 ($\pm 3,79$)	8,934 ($\pm 2,03$)
360	9,156 ($\pm 2,24$)	9,299 ($\pm 3,75$)	9,026 ($\pm 1,03$)	9,400 ($\pm 2,75$)	9,795 ($\pm 2,50$)
420	10,103 ($\pm 0,95$)	9,877 ($\pm 3,40$)	10,001 ($\pm 1,79$)	9,973 ($\pm 2,09$)	10,453 ($\pm 0,84$)

Les résultats sont exprimés en mval Li^+ libérés.

Les valeurs entre parenthèses correspondent aux coefficients de variation entre 4 mesures.

De plus, pour la fabrication industrielle, un contrôle du poids, des dimensions et de la sécabilité est effectué toutes les 30 minutes sur 10 comprimés.

Les faibles écart-types et coefficients de variation calculés pour les deux échelles de production mettent en évidence la bonne reproductibilité obtenue avec ces procédés de fabrication.

III.3.2.2 Influence du pH sur la libération du sulfate et du carbonate de lithium

Le pH du tractus digestif est sujet à d'importantes fluctuations. Les limites généralement admises sont résumées dans le tableau 13²²².

Tableau 13
pH du tractus gastro-intestinal

Niveau du tube digestif	pH de la sécrétion	pH du contenu
Estomac	1,5 - 2,5	< 3,5
Intestin grêle	~ 8,3	Pylore 3,7 - 5,4 Duodénum 5,4 - 6,2 Jéjunum 6,2 - 7,3 Iléon < 8
Gros intestin		< 7,5

Ces valeurs varient considérablement d'un individu à l'autre, selon l'âge²²³, la nature et la quantité de l'alimentation, l'état nerveux²²⁴ et pathologique²²⁵ ou encore selon la période du jour.

La durée du transit gastrique est également très variable. La vitesse de vidange de l'estomac, en plus des variations individuelles, de nature psychique par exemple, dépend de

nombreux paramètres : heure d'ingestion, présence et nature d'aliments dans l'estomac, volume, pH, pression osmotique, température et viscosité du contenu gastrique²²⁶. Ce temps se situerait entre 30 minutes et 7 heures.

Pour l'étude de la libération, nous avons donc essayé de tenir compte de l'ensemble de ces variations. Les mesures de dissolution sont effectuées dans deux conditions :

- 1) différents pH (1,2 - 2,5 - 4,5 - 7,5) et eau distillée, 7 heures dans chaque milieu;
- 2) séjour successif dans les différents pH cités ci-dessus, selon un temps prescrit dans le NF XIII.

Les courbes de la figure 17 confirment notre hypothèse : à partir de comprimés semblables provenant d'un même lot de fabrication, le rôle du pH sur la libération est négligeable. Si les résultats sont exprimés en fonction de la racine carrée du temps, les coefficients de régression montrent une légère variation dans les milieux de différents pH (tabl. 14), à laquelle correspond une faible variation de viscosité.

FIGURE 17

Influence du milieu de dissolution sur la libération du sulfate de lithium

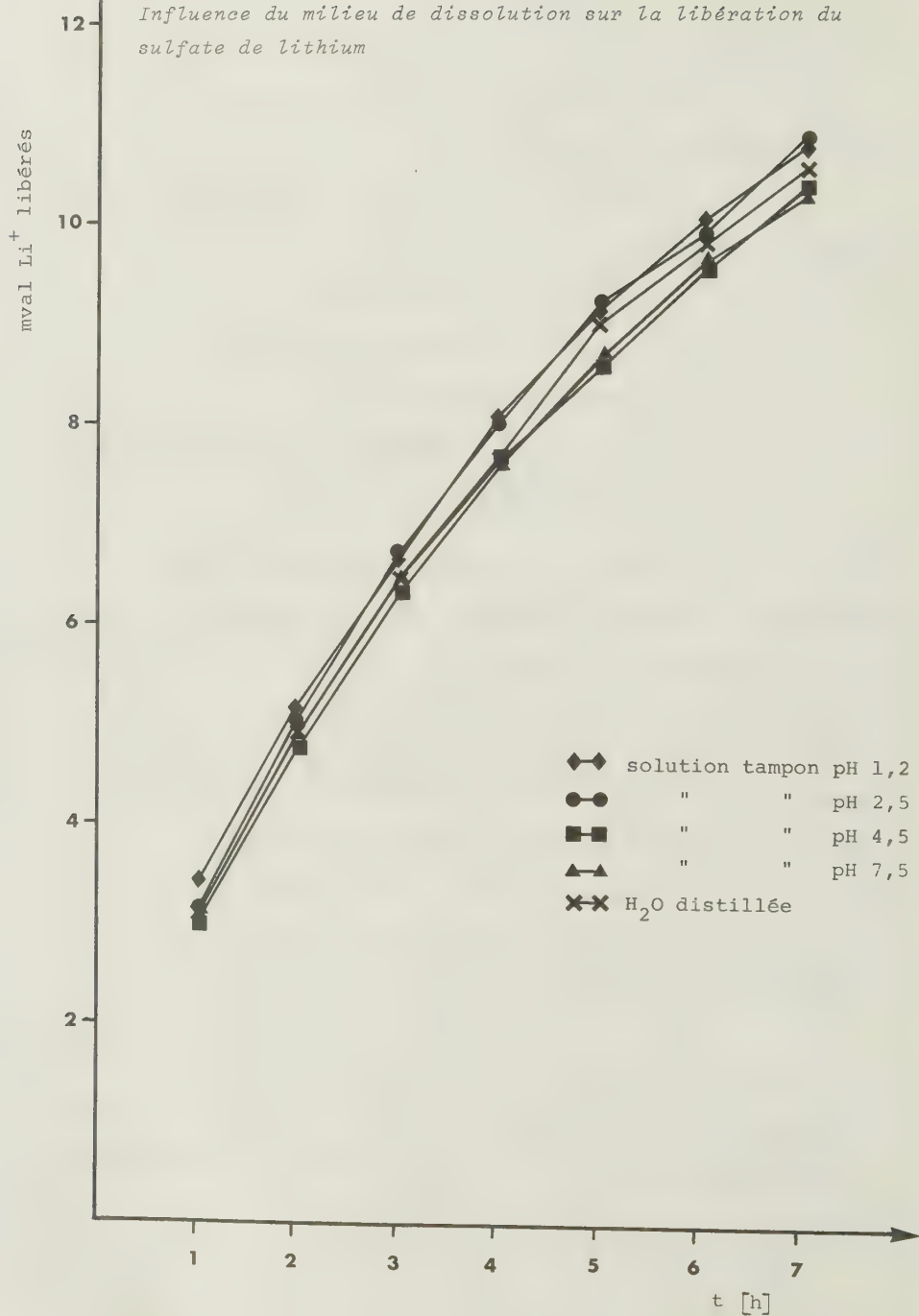


Tableau 14

Influence du pH sur la libération du sulfate de lithium

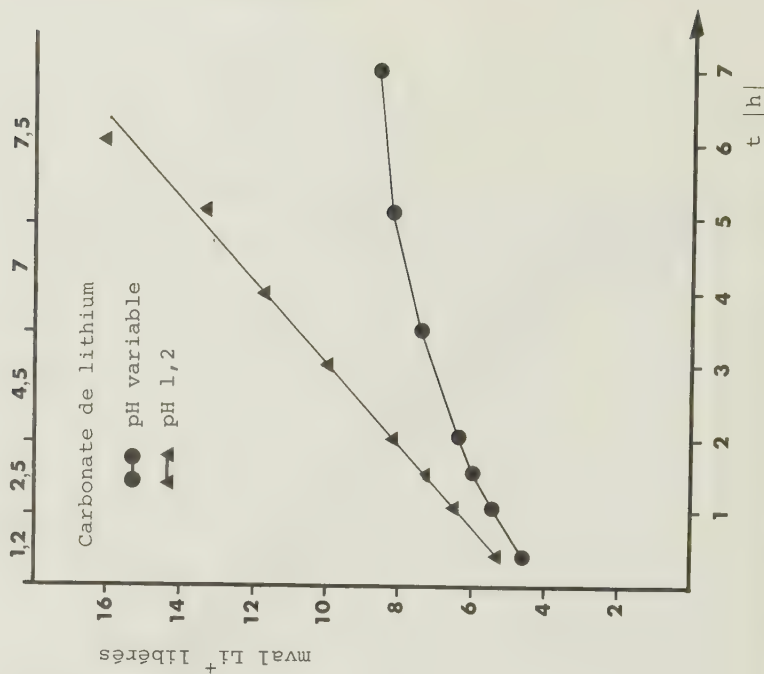
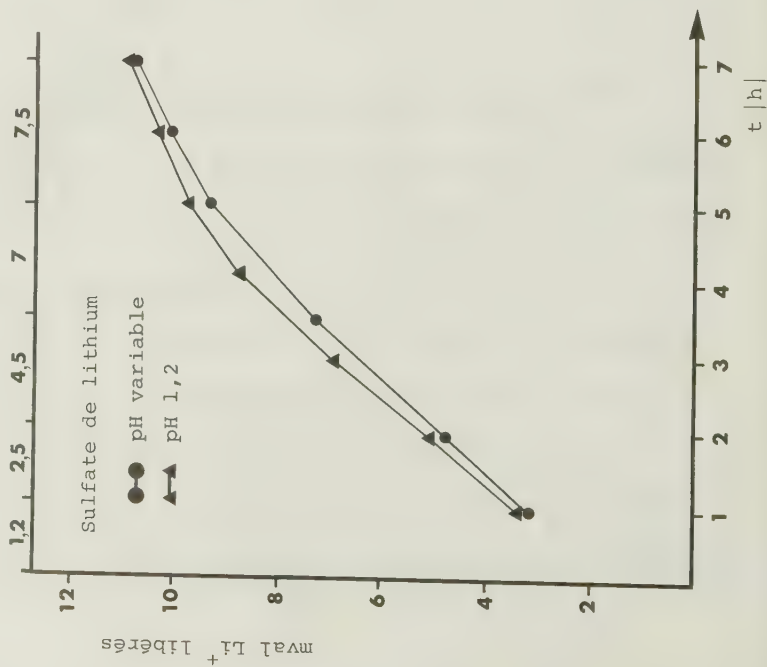
Milieus de dissolution	Equations des droites de régression	Temps de latence [min]	T ₅₀ [min]
pH 1,2	$y = -1,223 + 0,593\sqrt{x}$	4,25	148,4
pH 2,5	$y = -1,627 + 0,615\sqrt{x}$	7,00	153,8
pH 4,5	$y = -1,533 + 0,583\sqrt{x}$	6,91	166,9
pH 7,5	$y = -1,401 + 0,578\sqrt{x}$	5,87	163,9
eau distillée	$y = -1,540 + 0,597\sqrt{x}$	6,65	159,5
Changement progressif de pH	$y = -1,158 + 0,579\sqrt{x}$	4,00	152,8

La figure 18 montre une comparaison de la vitesse de libération, pour les 2 sels, avec des pH variables au cours du temps. Comme référence, chaque courbe est comparée à celle obtenue dans le suc gastrique artificiel (pH 1,2). On voit aisément que la libération du carbonate de lithium dépend fortement du pH du milieu de dissolution, contrairement au sulfate, ce qui est une des raisons du choix de ce dernier.

En conclusion, ces tests nous assurent que la libération du sulfate de lithium *in vitro* est pratiquement indépendante du pH, laissant présager une absorption régulière tout le long du tractus gastro-intestinal.

FIGURE 18

*Influence du changement progressif de pH sur la libération des sels de lithium;
comparaison avec milieu de dissolution constant de pH 1,2*



III.3.2.3 Influence des enzymes dans le milieu de dissolution

Plusieurs types de formes galéniques à action prolongée voient leurs principes actifs libérés à la suite d'une hydrolyse enzymatique de l'excipient dans le tractus digestif^{131,18,17}.

Nous avons donc fait également des mesures de dissolution dans les suc gastrique et intestinal artificiels avec enzymes selon la Ph. Helv. VI, pour mettre en évidence le rôle éventuel de ces derniers.

Pour ces essais, les mêmes comprimés de sulfate de lithium sont exposés 2 heures dans le suc gastrique et 5 heures dans le milieu intestinal²²⁶, nous avons rajouté, chaque heure, 5 g de pancréatine en poudre. Nous avons comparé les résultats avec ceux obtenus précédemment avec un milieu de pH 1,2 sans enzymes. Nous constatons que cette adjonction n'accélère pas la libération à partir de notre type de matrice hydrophile. La très légère différence observée est due aux valeurs de pH (fig. 19, tabl. 15).

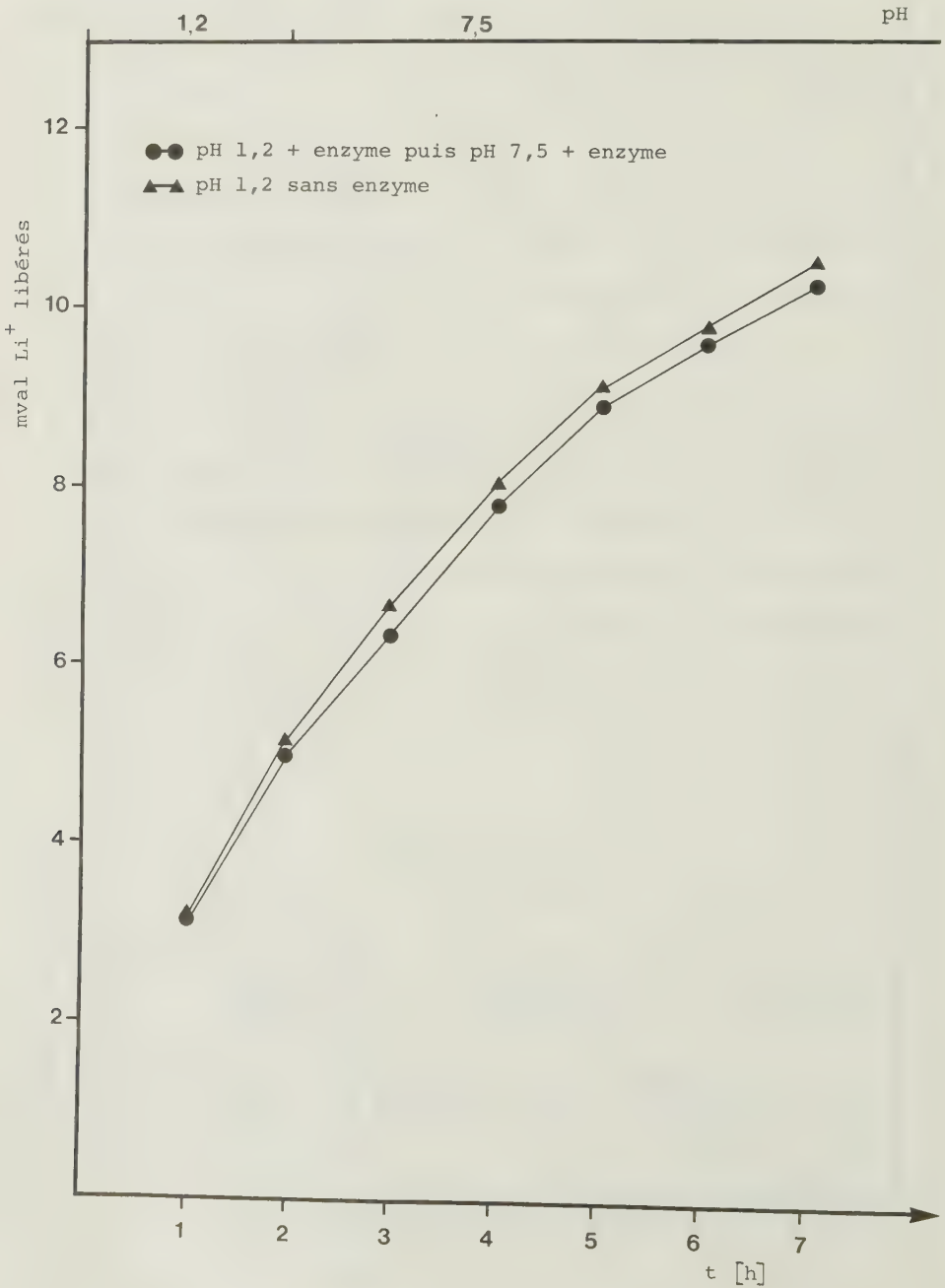
Tableau 15

Influence des enzymes dans le milieu de dissolution

Milieus de dissolution	Equations des droites de régression	Temps de latence [min]	T ₅₀ [min]
Avec enzymes	$y = -1,180 + 0,570\sqrt{x}$	4,28	158,7
pH 1,2 sans enzymes	$y = -1,223 + 0,593\sqrt{x}$	4,25	148,4

FIGURE 19

Influence des enzymes sur la libération du sulfate de lithium



III.3.2.4 Influence de la vitesse d'agitation

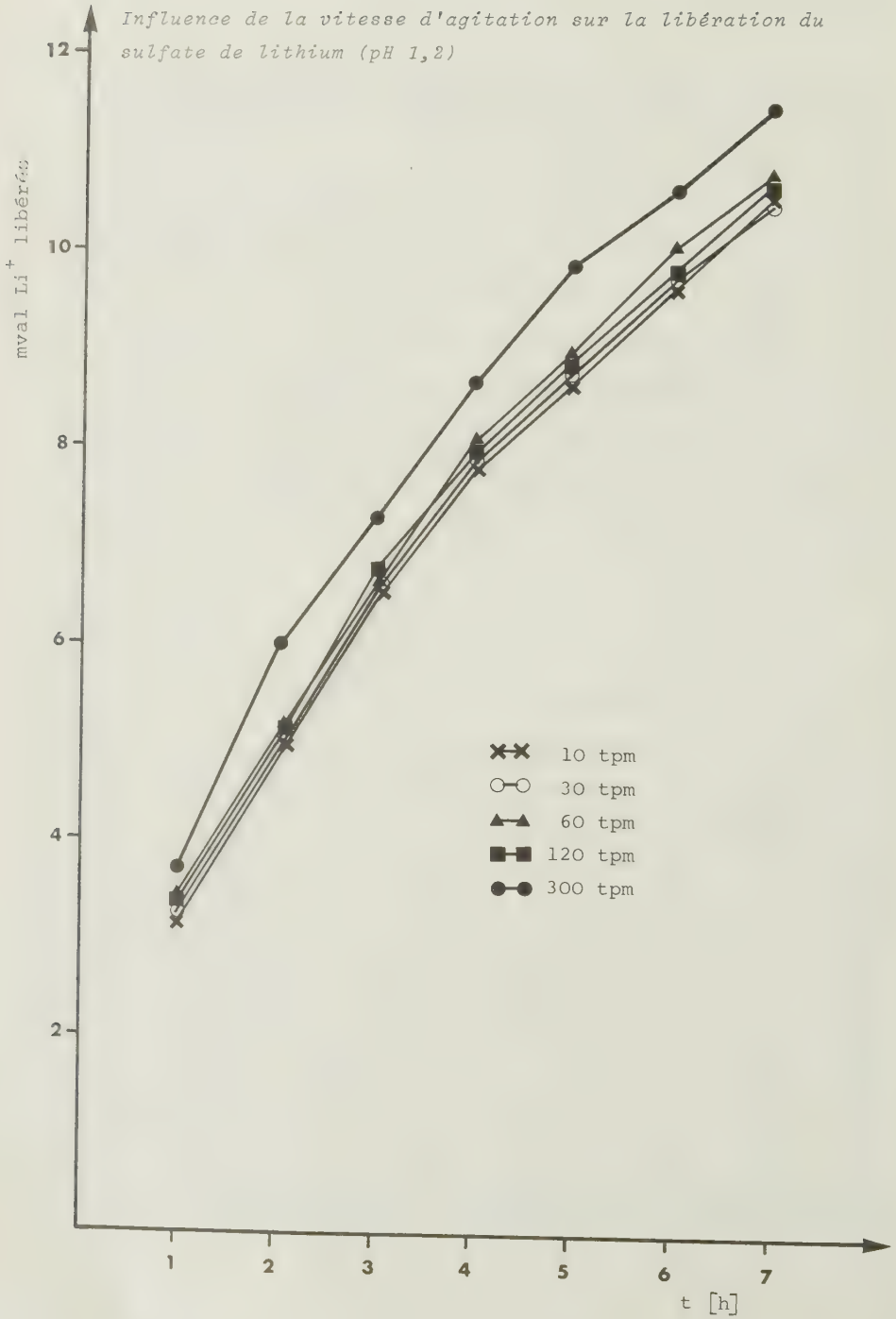
S'il a souvent été démontré que la vitesse d'agitation n'influence pratiquement pas la libération de médicaments incorporés à des matrices plastiques, il n'en est pas toujours de même avec les matrices hydrophiles^{85,194,227}. Cette augmentation de la vitesse de dissolution en fonction de l'intensité de l'agitation serait due à la destruction partielle de la matrice. Ces constatations expliquent la grande variabilité d'absorption de certains médicaments administrés sous cette forme : en effet, la motilité gastro-intestinale diffère d'un sujet à l'autre. Nous avons donc testé ce paramètre, utilisant des vitesses de rotation croissantes de 10 à 300 tpm (fig. 20 et tableau 16).

Tableau 16

Influence de la vitesse d'agitation

Vitesses d'agitation [tpm]	Equations des droites de régression	Temps de latence [min]	T ₅₀ [min]
10	$y = -1,332 + 0,583 \sqrt{x}$	5,22	158,2
30	$y = -1,207 + 0,580 \sqrt{x}$	4,33	154,4
60	$y = -1,223 + 0,593 \sqrt{x}$	4,25	148,4
120	$y = -1,179 + 0,587 \sqrt{x}$	4,04	149,5
300	$y = -0,842 + 0,607 \sqrt{x}$	1,92	127,0

FIGURE 20



Ces résultats nous permettent de tirer des conclusions différentes de celles des travaux cités ci-dessus : une vitesse de rotation même élevée (120 tpm) n'a pratiquement pas d'influence sur la libération du sulfate de lithium. Seule la vitesse de 300 tpm modifie le profil de libération; elle entraîne une turbulence du milieu de dissolution et une lente érosion de la matrice. Ainsi, nos comprimés ne présentent pas l'inconvénient de l'influence de l'agitation, parfois reproché au procédé des matrices hydrophiles. Ce comportement différent est dû probablement à la viscosité élevée de la gomme choisie et à l'agent liant, insoluble dans le milieu de dissolution. Seul le temps de latence est légèrement diminué si la vitesse d'agitation est augmentée. Ce paramètre n'interviendrait donc qu'au début du processus de dissolution, avant la formation de la membrane gélifiée résistante.

III.3.2.5 Influence de la force ionique

Si la force ionique des fluides du tractus digestif est relativement constante dans les conditions physiologiques normales, elle peut cependant être influencée par l'alimentation.

Des études ont montré le rôle joué par ce paramètre pour des perles de résines époxy ou de dérivés méthacryliques¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ : les auteurs trouvent une différence significative sur la libération du chloramphénicol pour μ variant de 0,1 à 0,3.

Avec des matrices hydrophiles d'hydroxypropylméthylcellulose, *Lapidus* et *Lordi*²⁰¹ ont mis en évidence une diminution de la libération du maléate de chlorphéniramine avec une augmentation de la force ionique.

Apparemment, les électrolytes augmentent la tortuosité du film hydraté. Puisque les ions réduisent l'activité de l'eau, l'hydratation de la matrice est freinée et la vitesse de libération diminue. Par contre, des concentrations élevées en électrolytes (sulfate de sodium ou de magnésium 0,2 M) créent une discontinuité dans la structure du gel, d'où une libération massive du médicament.

Nous avons donc étudié la libération du sulfate de lithium à des concentrations ioniques supérieures à celle rencontrée dans les fluides digestifs, dans un pH de 1,2 puis 2,5 avec des concentrations croissantes de sulfate de sodium. La force ionique μ est calculée d'après la formule suivante :

$$\mu = \frac{1}{2} \sum c_i n_i^2$$

C'est la demi-somme des produits de la concentration des divers ions de la solution (c_i) par le carré de leur valence (n_i).

Les résultats indiquent clairement que la matrice hydrophile est très peu influencée par la concentration ionique du milieu de dissolution (fig. 21 et tabl. 17).

FIGURE 21

Influence de la force ionique sur la libération du sulfate de lithium

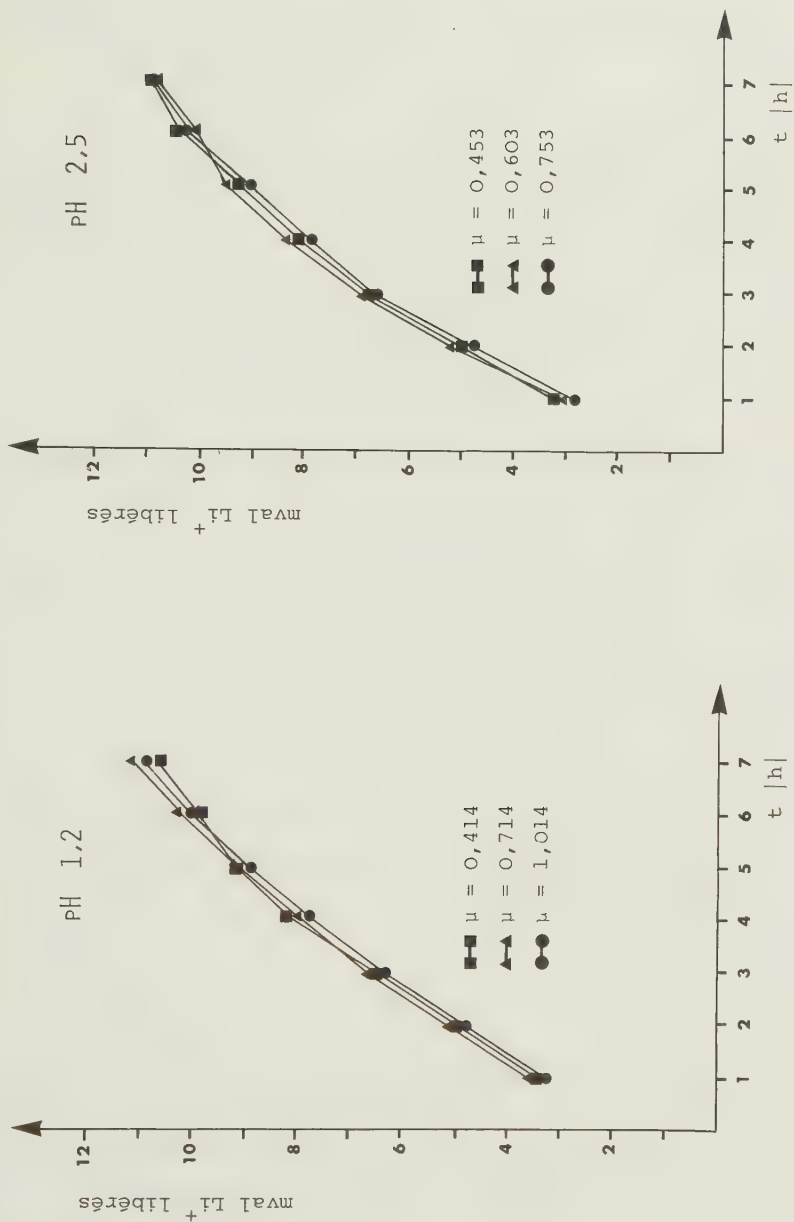


Tableau 17

Influence de la force ionique

pH des milieux de dissolution	conc. Na_2SO_4	μ	Equations des droites de régression	temps de latence [min]	T_{50} [min]
1,2	—	0,114	$y = -1,223 + 0,593\sqrt{x}$	4,25	148,3
	0,1 M	0,414	$y = -1,305 + 0,584\sqrt{x}$	4,99	156,4
	0,2 M	0,714	$y = -1,397 + 0,595\sqrt{x}$	5,51	154,5
	0,3 M	1,014	$y = -1,570 + 0,598\sqrt{x}$	6,89	160,2
2,5	—	0,153	$y = -1,627 + 0,615\sqrt{x}$	6,99	153,8
	0,1 M	0,453	$y = -1,467 + 0,612\sqrt{x}$	5,74	148,8
	0,15M	0,603	$y = -1,247 + 0,594\sqrt{x}$	4,40	148,8
	0,2 M	0,753	$y = -1,912 + 0,633\sqrt{x}$	9,12	156,2

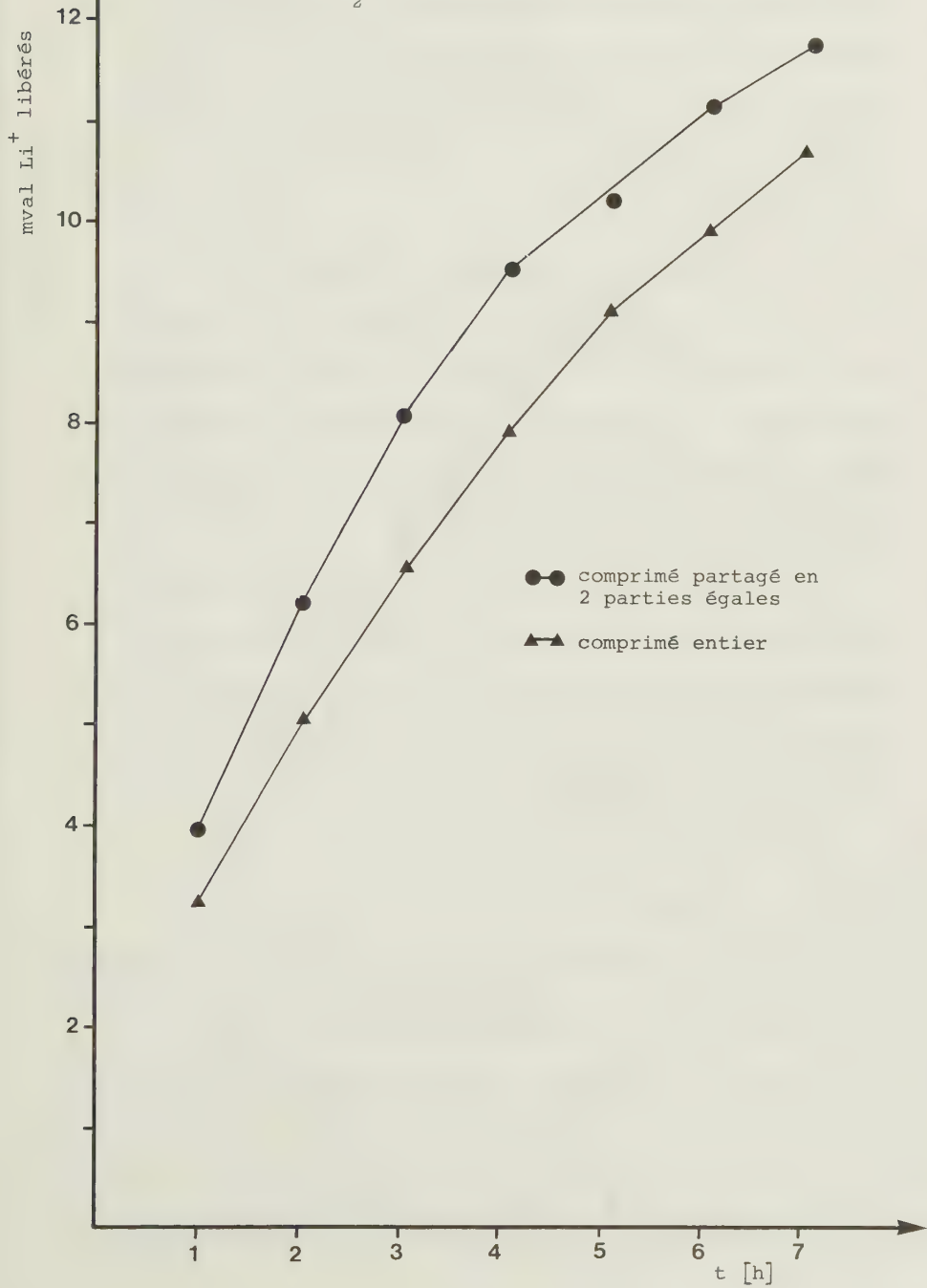
Cependant, il ne faut pas perdre de vue le fait que la force ionique des milieux de dissolution est plus faible que celle due à la concentration élevée en sel de lithium à l'intérieur de la matrice.

III.3.2.6 *Influence de la surface de dissolution*

Les comprimés de sulfate de lithium sont sécables pour permettre un éventuel traitement plus nuancé. Leur rupture en deux parties égales selon une rainure médiane augmente la surface totale exposée au milieu de dissolution.

FIGURE 22

Influence de la variabilité de l'interface comprimé/milieu de dissolution (H_2O)



Pour évaluer l'importance de cette augmentation de surface, nous avons placé simultanément les 2 moitiés d'un comprimé dans le ballon de dissolution. Selon toute attente, la libération est plus rapide (fig. 22). Cependant ces différences sont trop faibles pour avoir un effet indésirable lors d'un usage thérapeutique prolongé.

III.3.2.7 Influence de la dimension des granulés

Ce paramètre a déjà été étudié pour des formes à action prolongée^{121,131}. En général, la vitesse de libération augmente avec la diminution de la dimension des granulés. En effet, l'espace intergranulaire total est ainsi accru, permettant une meilleure pénétration du liquide, en contact avec une surface de médicament plus élevée.

Pour juger de l'importance de ce facteur, nous avons isolé par tamisage d'un même lot de granulés 3 fractions de dimensions différentes : < 707 μm , 707-1000 μm et 1000-1190 μm . Chaque fraction mélangée avec 2% de lubrifiant est comprimée avec une force de compression semblable (fig. 23 et tabl. 18).

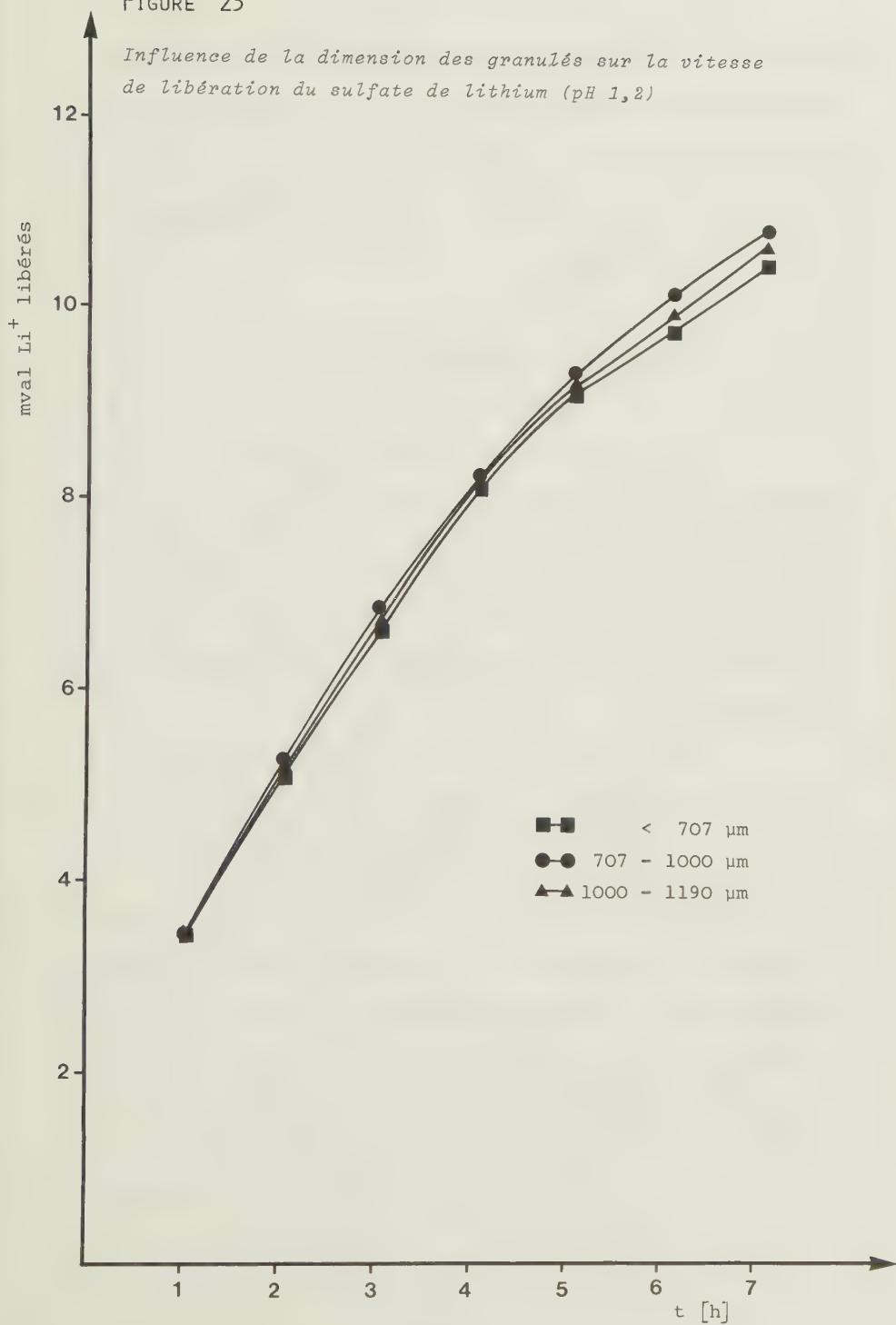
Tableau 18

Influence de la dimension des granulés

Tailles des granulés [μm]	Equations des droites de régression	Temps de latence [min]	T ₅₀ [min]
< 707	$y = -1,087 + 0,573\sqrt{x}$	3,60	152,9
707 - 1000	$y = -1,185 + 0,591\sqrt{x}$	4,02	147,8
1000 - 1190	$y = -1,184 + 0,583\sqrt{x}$	4,12	151,8

FIGURE 23

Influence de la dimension des granulés sur la vitesse de libération du sulfate de lithium (pH 1,2)



Par rapport aux travaux antérieurs déjà mentionnés, les variations obtenues sont faibles, probablement en raison de la grande solubilité du principe actif et de la présence d'excipient hydrophile dans la matrice. L'absorption de l'eau ne s'effectue pas que par les espaces intergranulaires, mais par toute la masse du comprimé.

III.3.2.8 Influence de la dimension des particules de sulfate de lithium

La dimension des particules du principe actif d'un médicament a fait l'objet de très nombreux travaux de recherche. Pour les substances de faible solubilité, de très fines particules peuvent augmenter la biodisponibilité^{228,229}. Pour des médicaments de solubilité supérieure, la taille des particules joue un rôle souvent important si elles sont incorporées dans différents types de matrices^{230,231}.

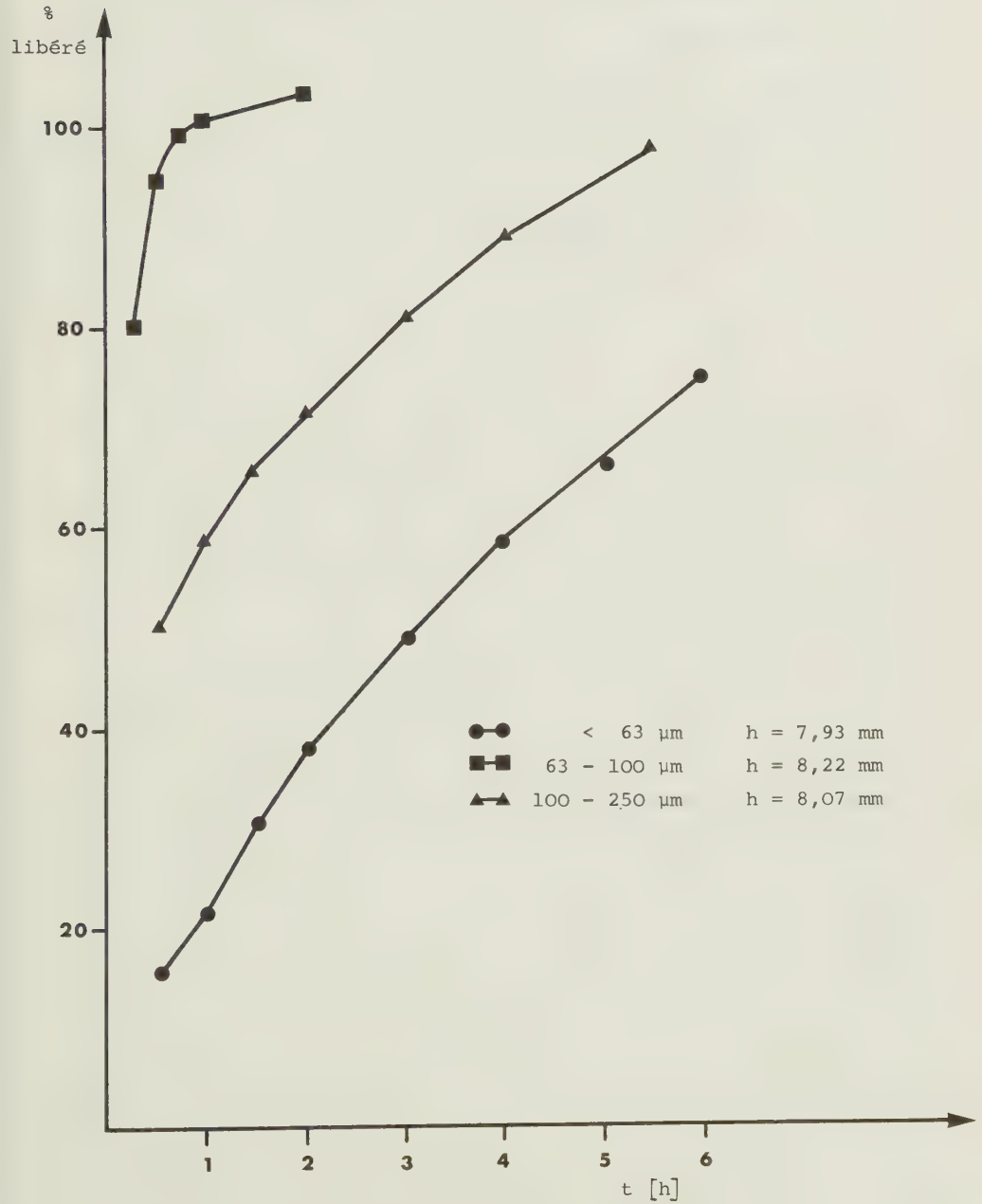
Nous avons broyé le sulfate de lithium et séparé 3 fractions par tamisage : 250-100 μm , 100-63 μm et < 63 μm .

Les comprimés sont préparés selon le mode de fabrication habituel, avec une force de compression de 1800 kg.

Les résultats (fig. 24) ne sont pas en accord avec la théorie de l'augmentation de la vitesse de dissolution avec la diminution de la taille des particules. En effet, la vitesse de libération la plus lente correspond à la fraction la plus fine, elle est semblable dès la 2e heure à celle de la fraction 100-250 μm . La forte libération obtenue pendant la première

FIGURE 24

Influence de la dimension des particules de sulfate de lithium



heure avec la poudre la plus grossière (100-250 μm) est due à la lente formation de la couche gélifiée; dans ce cas, la densité et la porosité de la matrice sont certainement les facteurs dominants, ainsi que la force ionique. La hauteur h des comprimés de chaque fraction confirmerait cette hypothèse : plus elle est élevée, plus la libération est rapide.

Quant aux comprimés fabriqués avec la fraction 63-100 μm , ils se sont désagregés très rapidement (5-15 min).

III.3.2.9 Influence de la concentration en gomme hydrophile

Comme nous l'avons déjà mentionné, les propriétés de libération des comprimés sont principalement conditionnées par la gomme hydrophile qui en constitue l'excipient.

En augmentant la concentration en agent viscosifiant, il est possible de prolonger le temps de désagregation¹⁹⁵ ou de diminuer la vitesse de libération¹⁹⁴.

Les 2 séries de comprimés que nous avons testés, obtenus avec une force de compression de 2000 kg, contiennent respectivement 11,80, 18,46 et 23,93% de gomme G, ou 15, 25 et 35% par rapport au principe actif (fig. 25 et tabl. 19).

FIGURE 25

Influence de la concentration en gomme G sur la vitesse de libération du sulfate de lithium (pH 1,2)

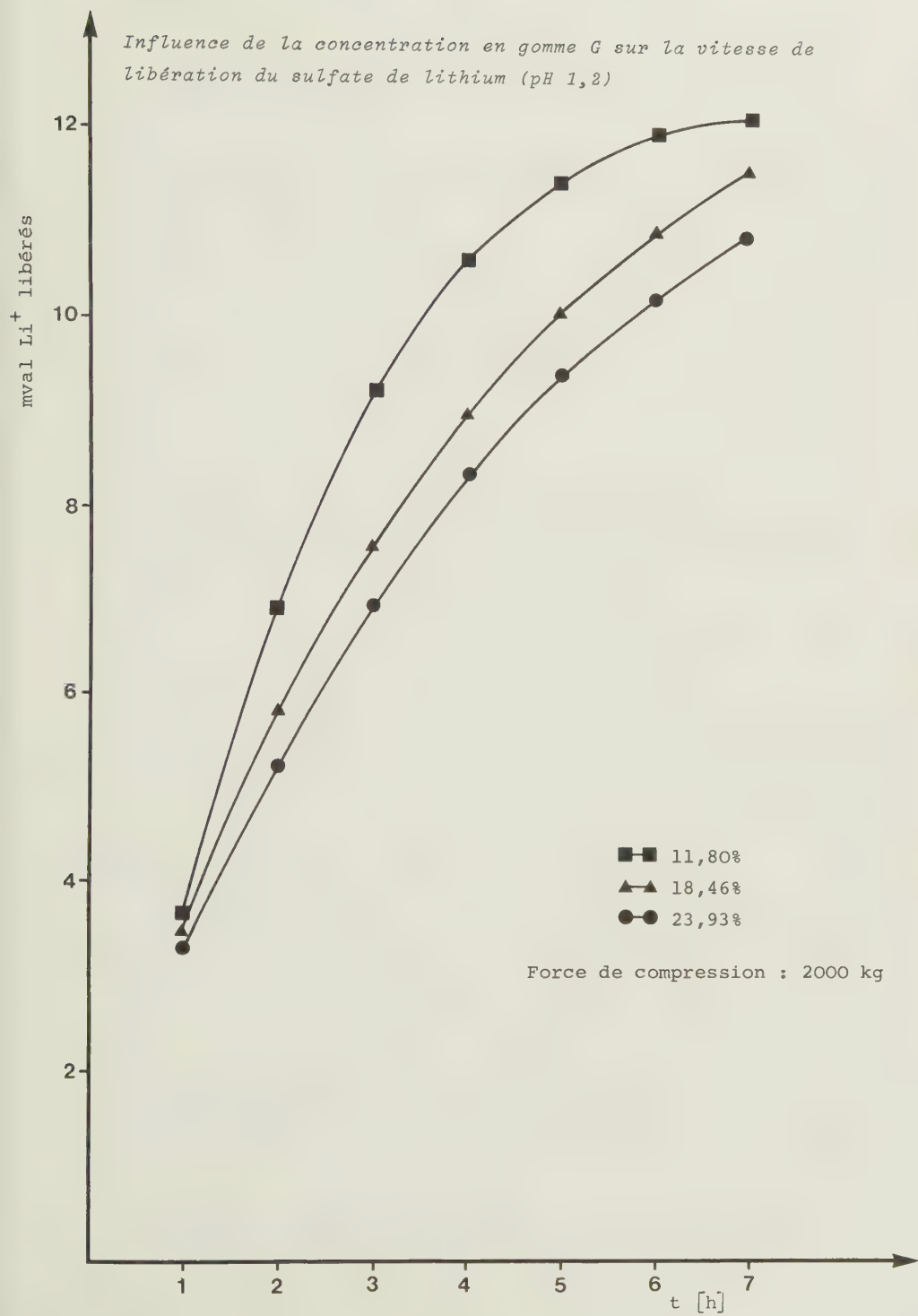


Tableau 19

Influence de la concentration en gomme hydrophile

Concentration en gomme G [%]	Equations des droites de régression	Temps de latence [min]	T ₅₀ [min]
11,80	$y = -0,521 + 0,662\sqrt{x}$	0,62	97,0
18,46	$y = -1,147 + 0,633\sqrt{x}$	3,28	127,5
23,93	$y = -1,223 + 0,600\sqrt{x}$	4,15	144,9

Comme on pouvait s'y attendre, l'augmentation de la concentration en gélifiant freine la libération et constitue donc un moyen d'adapter cette dernière aux conditions désirées.

III.3.2.10 Influence de la concentration en résine R

Comme nous l'avons fait pour la gomme hydrophile, nous avons étudié dans quelle mesure la concentration en résine, utilisée pour la granulation, intervenait dans la vitesse de dissolution.

Pour l'étude de ce paramètre, trois types de comprimés ont été fabriqués, contenant respectivement 4,39, 6,00 et 7,54% de résine R. Cette dernière est ajoutée en solutions alcooliques de concentrations adéquates, assurant un même volume de liquide pour les trois concentrations.

L'augmentation de la concentration en résine diminue légèrement la vitesse de libération du sulfate de lithium (fig. 26 et tabl. 20).

FIGURE 26

Influence de la concentration en résine R sur la libération du sulfate de lithium (pH 1,2)

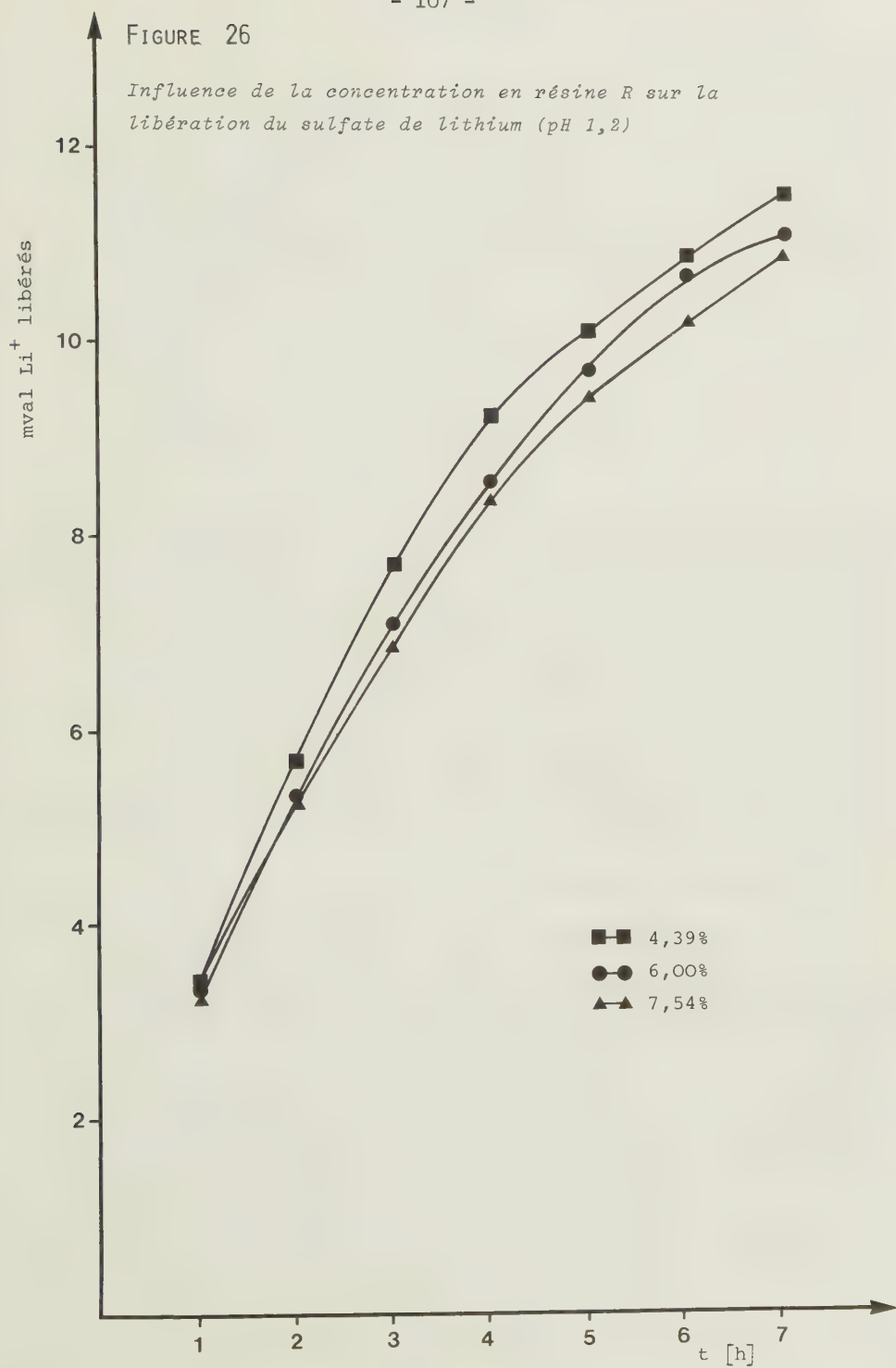


Tableau 20

Influence de la concentration en résine R

Concentration en résine R [%]	Equations des droites de régression	Temps de latence [min]	T ₅₀ [min]
4,39	$y = -1,577 + 0,658 \sqrt{x}$	5,74	132,5
6,00	$y = -1,641 + 0,636 \sqrt{x}$	6,66	144,3
7,54	$y = -1,223 + 0,600 \sqrt{x}$	4,15	144,9

Cet effet peut être attribué à l'augmentation des forces de cohésion de la matrice, qui diminue la vitesse de pénétration du solvant. A des concentrations inférieures à celles citées plus haut, on observe une désagrégation partielle de la couche superficielle du comprimé. De plus, nous avons déjà mentionné la déformation de la matrice hydratée si elle n'est formée que de gomme hydrophile, en absence de résine (v. page 62)

III.3.2.11 Influence de la force de compression

La force de compression intervient souvent dans la libération de principes actifs incorporés dans des comprimés conventionnels ou dans différents types de matrices^{232,233}.

Avec les matrices hydrophiles, ce rôle ne semble pas prédominant. Selon Huber et coll.¹⁹⁶, la variation de la dureté des comprimés n'a que peu d'effet sur la vitesse de libération.

Au niveau de la préparation industrielle, il est intéressant de savoir dans quelle limite ce facteur est susceptible

d'intervenir. Nous avons fabriqué des comprimés avec 4 forces de compression différentes : 1000, 2000, 4000 et 8000 kg. A une pression inférieure à 1000 kg, les comprimés présentent des fissures en surface et sont très friables. La libération de ces 4 lots est déterminée dans des pH de 1,2, 2,5 et 4,5 (fig. 27-29 et tabl. 21).

Tableau 21

Influence de la force de compression

pH du milieu de dissolution	Forces de compression [kg]	Equations des droites de régression	Temps de latence [min]	T ₅₀ [min]
1,2	1000	$y = -0,935 + 0,609\sqrt{x}$	2,35	129,7
	2000	$y = -1,223 + 0,600\sqrt{x}$	4,15	144,9
	4000	$y = -1,223 + 0,593\sqrt{x}$	4,25	148,4
	8000	$y = -1,208 + 0,586\sqrt{x}$	4,25	151,3
2,5	1000	$y = -1,937 + 0,646\sqrt{x}$	8,99	150,9
	2000	$y = -1,620 + 0,621\sqrt{x}$	6,80	150,5
	4000	$y = -1,627 + 0,615\sqrt{x}$	7,00	153,8
	8000	$y = -1,518 + 0,591\sqrt{x}$	6,60	161,8
4,5	1000	$y = -1,662 + 0,598\sqrt{x}$	7,72	164,2
	2000	$y = -1,640 + 0,592\sqrt{x}$	7,67	166,5
	4000	$y = -1,533 + 0,583\sqrt{x}$	6,91	166,9
	8000	$y = -1,466 + 0,570\sqrt{x}$	6,61	171,5

FIGURE 27

*Influence de la force de compression sur la libération
du sulfate de lithium (pH 1,2)*

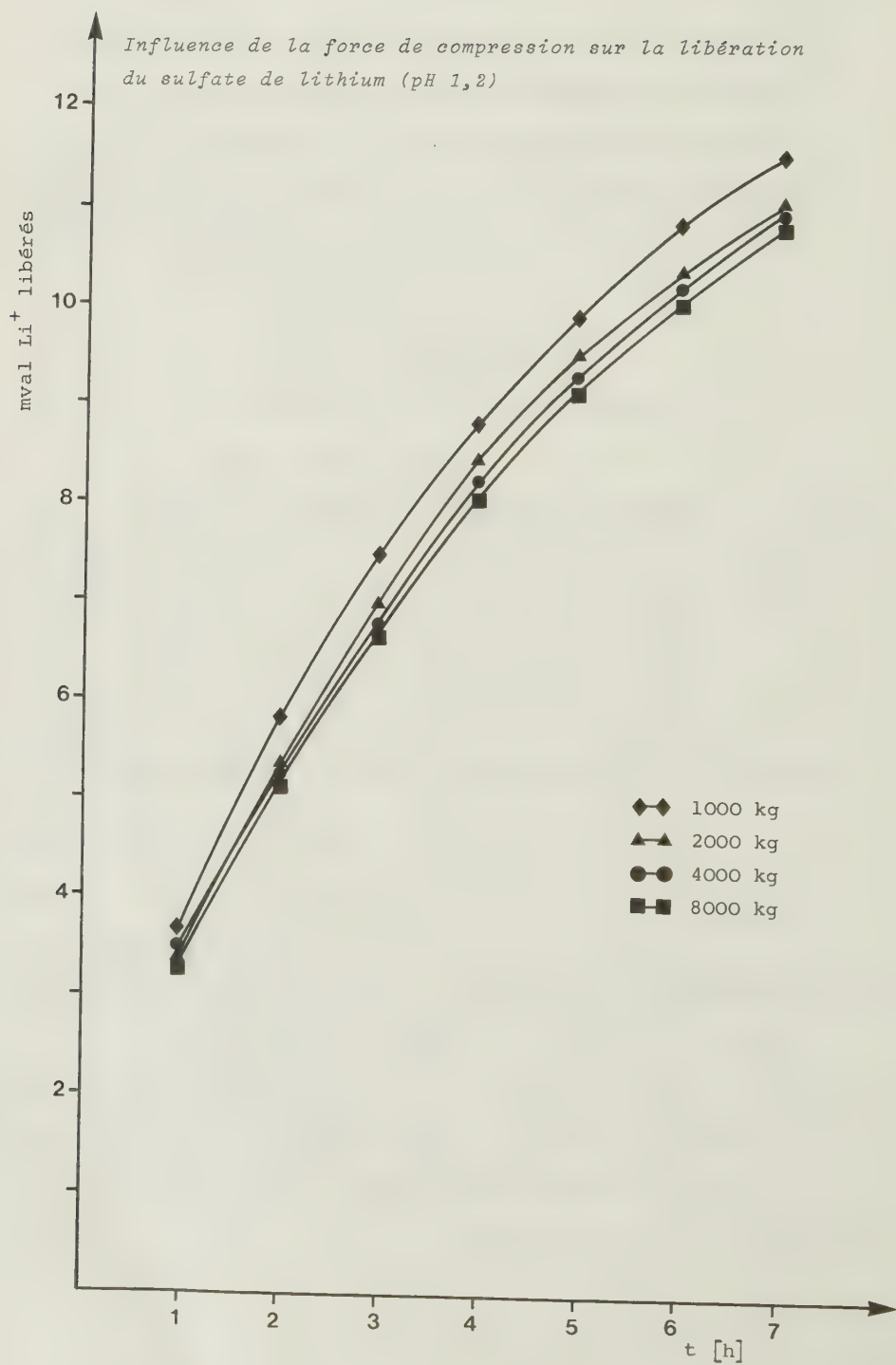


FIGURE 28

*Influence de la force de compression sur la libération
du sulfate de lithium (pH 2,5)*

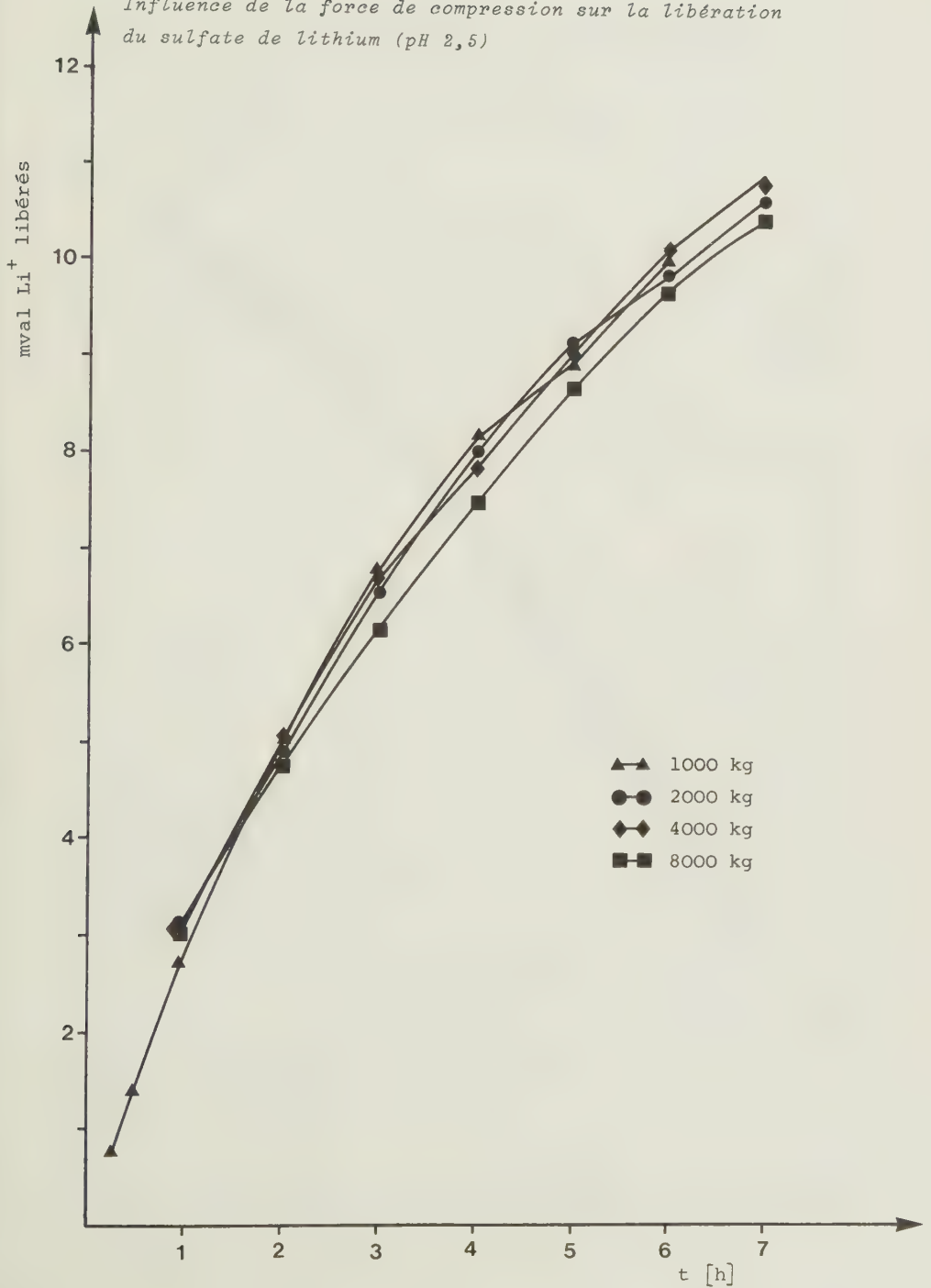
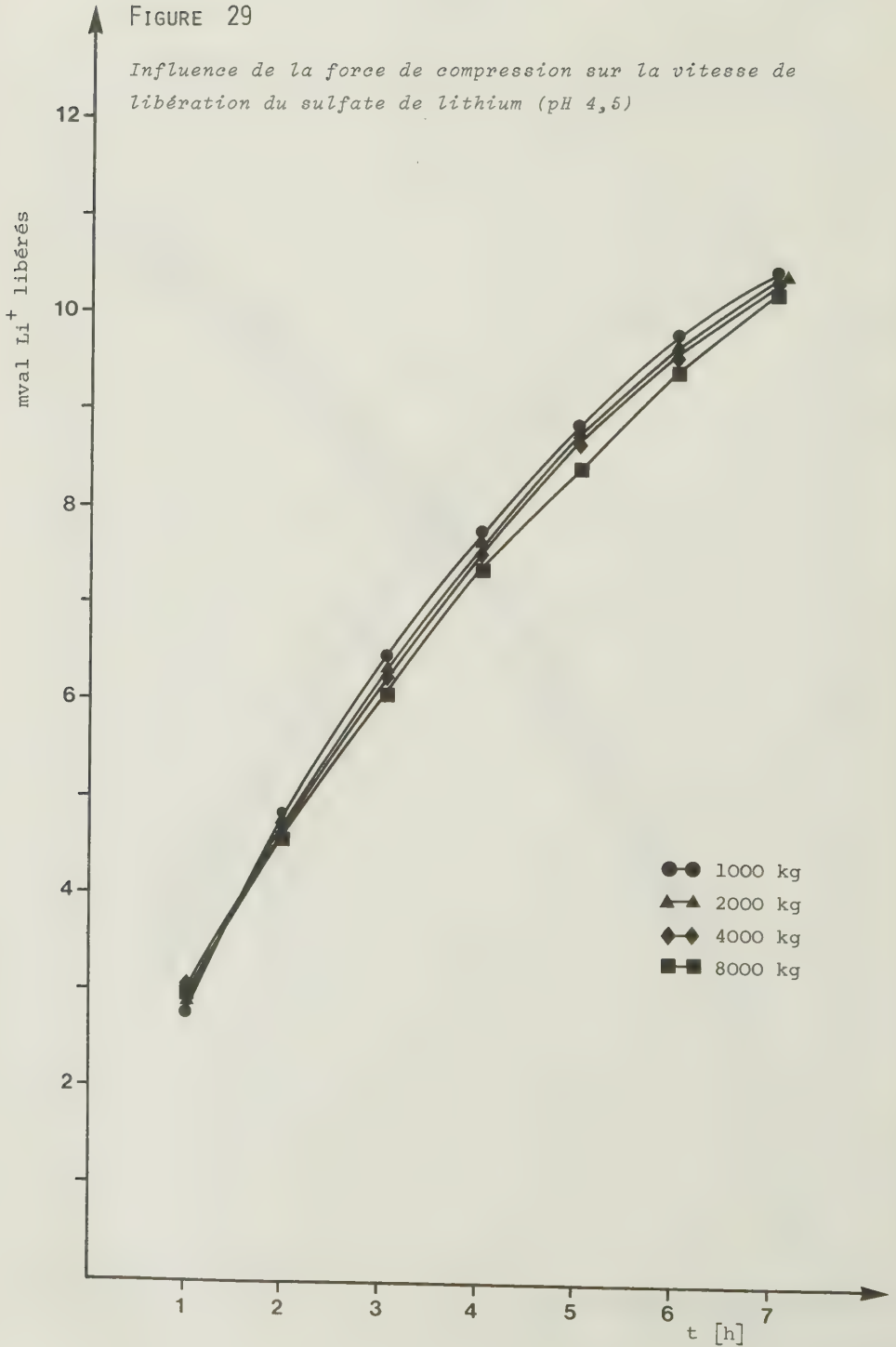


FIGURE 29

Influence de la force de compression sur la vitesse de libération du sulfate de lithium (pH 4,5)



Nos résultats sont en accord avec ceux de *Huber et coll.*¹⁹⁶; nous trouvons en effet des valeurs faiblement différentes pour des forces de compression de 1000 et 8000 kg et plutôt une influence sur la quantité libérée au cours de la première heure.

Avec une force de compression de 1000 kg, le volume des comprimés a très rapidement augmenté dans le milieu de dissolution de pH 2,5, mais sans rupture de la matrice. Entre 2000 et 8000 kg, le paramètre force de compression ne joue pas de rôle prédominant. Du point de vue de la fabrication industrielle, il s'agit donc d'une propriété avantageuse de ce type de matrice.

III.3.3 Contrôle de stabilité

Si le sulfate de lithium n'est pas susceptible d'être altéré ou dégradé dans un environnement relativement neutre, il n'en est pas de même de la matrice des comprimés; formée essentiellement de gomme hydrophile, elle peut absorber l'eau du milieu humide où elle est conservée, gonfler et se déformer jusqu'à la rupture du comprimé. Pour cela, il faut prévoir un emballage simple mais efficace, d'autant plus que le sulfate de lithium est hygroscopique.

Nous avons testé 3 types d'emballage, dans une étuve climatisée (Vötsch, type VTKTR/25), à 40° C et 80% d'humidité relative. Ces conditions ont été vérifiées au moyen d'un thermomètre et d'un hygromètre enregistreur.

Ces emballages sont les suivants :

- 1) Récipient plastique avec fermeture plastique (Snap-cap).
- 2) Récipient en verre avec fermeture à vis en bakélite.
- 3) Récipient en verre avec fermeture à vis métallique (Twist off).

De plus, nous avons vérifié parallèlement l'efficacité d'une capsule déshydratante incorporée à chacun des emballages.

Les critères choisis sont les suivants :

- changement des dimensions
- augmentation du poids (par absorption d'eau)
- aspect
- influence du stockage sur la libération.

Pour diminuer le nombre d'analyses, la libération n'a été contrôlée que pendant les 3 premières heures; ce temps est suffisant pour déceler un changement éventuel de la vitesse de libération.

Nous avons trouvé une relation linéaire, dans les limites d'expérience, entre l'augmentation de la longueur des comprimés et de leur poids en %. Le coefficient de corrélation entre ces deux variables aléatoires et la droite de régression ont été calculés (fig. 30). Cette relation permet de contrôler l'étanchéité des emballages par une simple mesure de longueur et de déterminer la teneur en eau. Le graphique de la figure 31 met en évidence le rôle de la nature de l'emballage sur la protection contre l'humidité.

FIGURE 30

*Relation entre l'augmentation de poids due à l'absorption
d'humidité et la longueur des comprimés*

40° C, 80% humidité relative

conservation dans flacons verre, bouchons bakélite

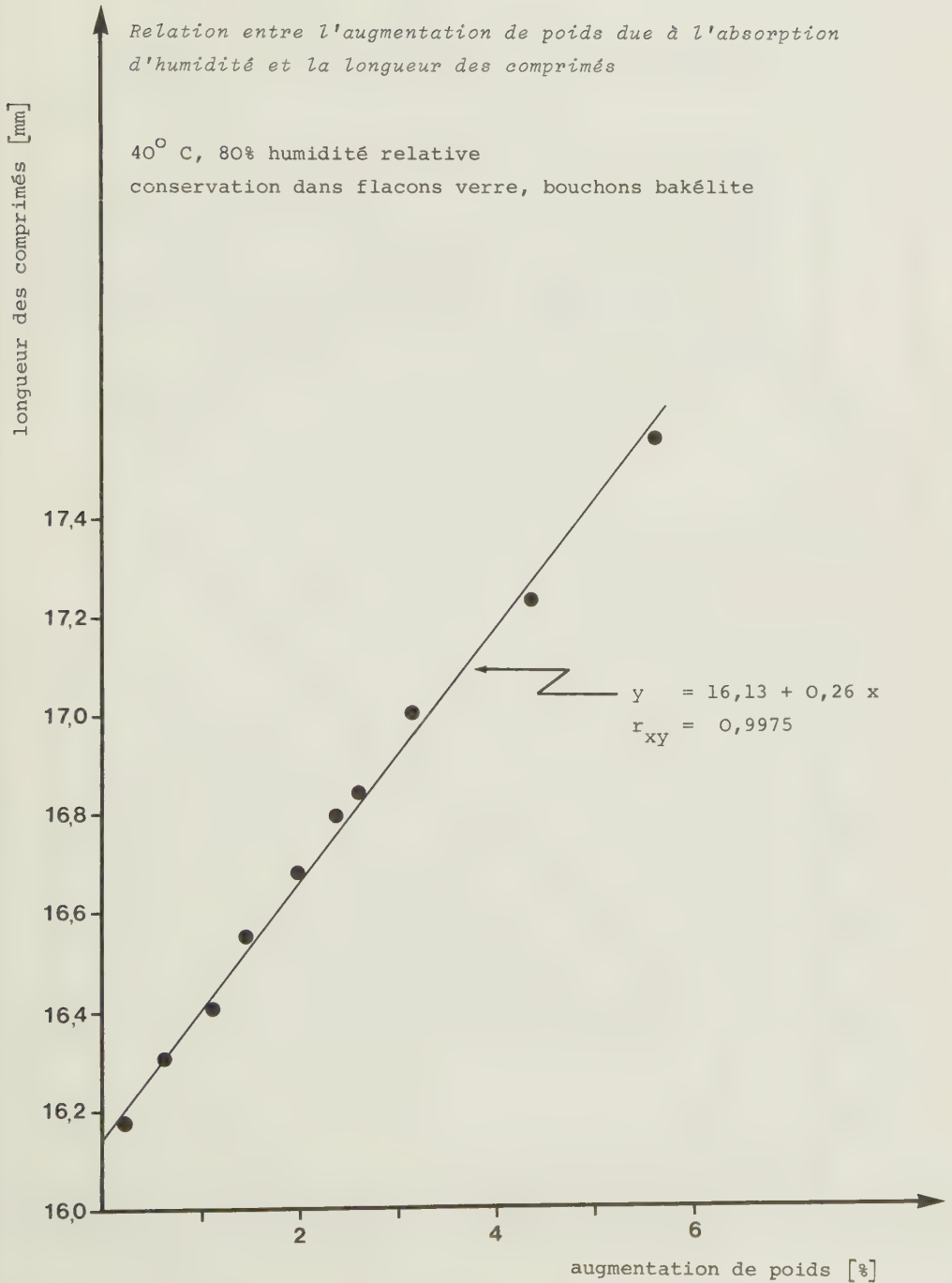
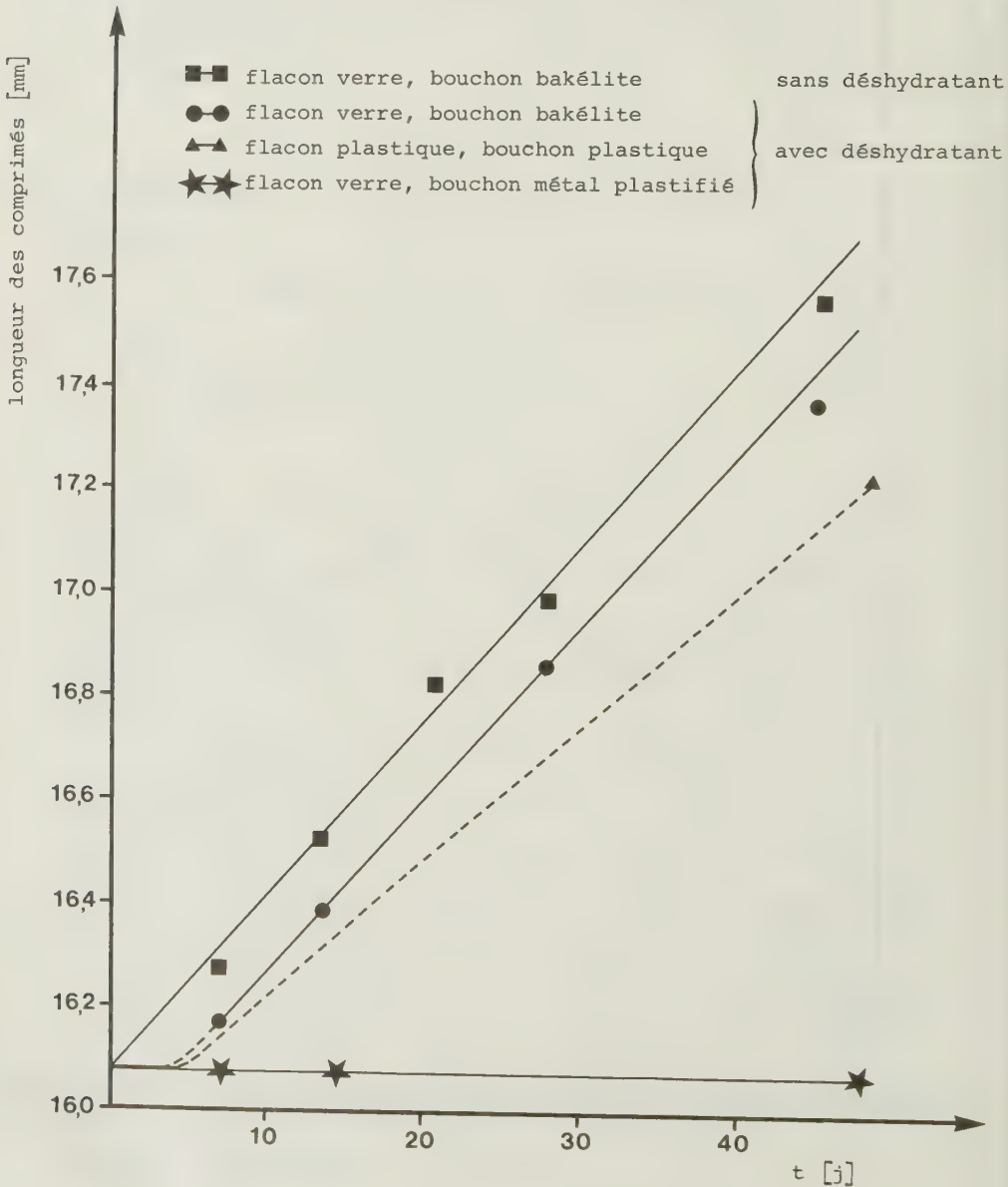


FIGURE 31

Influence de la nature de l'emballage sur la longueur des comprimés

40° C, 80% humidité relative



Les flacons en verre avec fermeture métallique à vis se sont avérés les meilleurs : après deux ans de stockage, aucun des paramètres servant de critères de stabilité n'a été modifié.

Les capsules déshydratantes offrent une protection supplémentaire les premiers jours de stockage. Dès qu'elles ont atteint la limite de leur capacité, l'absorption de l'eau s'effectue de la même manière que sans déshydratant.

Le tableau 22 montre que le stockage à 40° C et à 80% H.R., dans des flacons de verre avec fermeture métallique à vis ne modifie pas les conditions de libération.

Tableau 22

Influence du stockage sur la libération du sulfate de lithium exprimée en mval Li⁺
(pH 2,5, stockage à 40° C, 80% H.R.)

Temps [min] \ Temps stockage [j]	0	7	15	31	60	91
60	3,146	3,096	3,096	3,137	3,142	3,102
120	4,732	4,687	4,615	4,663	4,767	4,760
180	6,022	6,076	6,064	6,123	6,065	6,129

III.4 Conclusions

Pour conclure et résumer cette troisième partie, nous pouvons formuler les remarques suivantes :

- Le sulfate de lithium a été choisi de préférence au carbonate, puisque sa libération n'est pas influencée par les variations de pH.
- Le procédé que nous avons développé a permis de réaliser une forme galénique à action prolongée de sulfate de lithium en production industrielle, ne nécessitant pas un équipement spécialisé ou coûteux. La reproductibilité est très satisfaisante et les comprimés obtenus sont stables dans les conditions de stockage prescrites.
- Pour un principe actif correspondant à une granulométrie déterminée, les paramètres technologiques tels que force de compression ou dimensions des granules n'ont qu'une très faible influence sur la vitesse de libération.
- Dans le but de simuler différentes conditions physiologiques rencontrées dans le tractus gastro-intestinal, la libération *in vitro* a été également étudiée en fonction du pH, de la présence d'enzymes, de la force ionique et de la vitesse d'agitation. Les résultats montrent que ces facteurs n'ont pratiquement pas d'influence sur la libération du sulfate de lithium.

- En variant la concentration de l'agent viscosifiant ou en modifiant la dimension de l'interface comprimé/milieu de dissolution, il est possible de diriger la vitesse de libération.
- Les équations conventionnelles décrivant la cinétique de libération à partir de matrices hydrophiles à surface plane unique ne sont pas applicables si le milieu de dissolution est en contact avec la surface totale du comprimé, en raison du changement simultané de plusieurs paramètres.

IV. Essais *in vivo*

IV.1 Introduction

L'ensemble des expériences *in vivo* présentées dans cette quatrième partie se propose uniquement de comparer des taux plasmatiques obtenus après administration de différentes préparations de lithium, de déterminer la biodisponibilité de la forme galénique définitive et de contrôler sa bonne tolérance par les patients. Il n'y sera mentionné aucune référence à la valeur thérapeutique ou pharmacologique du principe actif. En effet, ce dernier point a fait l'objet de nombreux travaux cités en première partie.

La comparaison des taux plasmatiques a été effectuée sur un nombre limité de volontaires et même sur des groupes différents, ce qui implique une comparaison plus difficile entre deux préparations dont les caractéristiques de libération sont relativement proches. Le recours à des mêmes volontaires pour les différentes préparations s'est malheureusement révélé irréalisable. Cependant, la comparaison de la lithiémie entre l'administration du principe actif sous forme de solution et celle d'une forme à action prolongée, présentant des taux plasmatiques très différents, est possible et très significative.

IV.2 Partie expérimentale

IV.2.1 Méthodologie et protocole expérimental

Pour obtenir des taux plasmatiques de référence et pour comparer les deux sels de lithium utilisés, nous avons en premier lieu administré 8,1 mval de Li^+ (soit 300 mg de carbonate ou 446 mg de sulfate de lithium anhydre), sous forme de solutions aqueuses, à 2 groupes de 5 volontaires en bonne santé.

Nous avons volontairement renoncé à l'administration de comprimés ordinaires; ils ont déjà fait l'objet d'autres travaux^{71,77}, mais nous en présentons cependant les taux plasmatiques à titre comparatif (fig. 32).

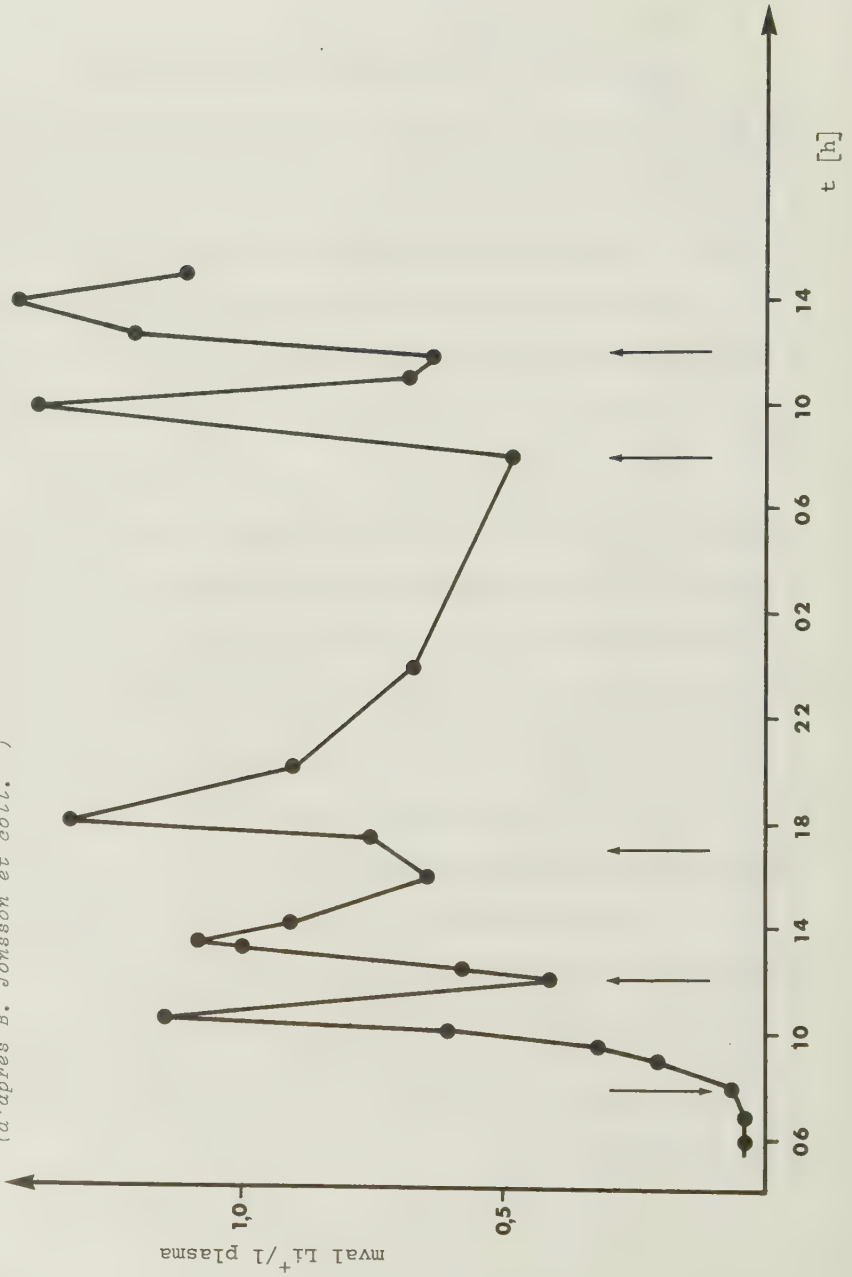
Dans une étape suivante, nous avons administré à différents groupes de volontaires les formes galéniques expérimentales, soit 2 comprimés contenant chacun 594 mg de sulfate de lithium (21,6 mval de Li^+). Nous ne présentons dans ce travail que les résultats correspondant à la meilleure formulation.

Après modification des formes expérimentales, nous avons finalement abouti à une forme galénique pour la production industrielle, dont les caractéristiques de libération *in vitro* ont fait l'objet de la troisième partie.

Cette forme médicamenteuse a été administrée progressivement à un groupe de patients maniaco-dépressifs hospitalisés (Clinique universitaire de psychiatrie, Bel-Air, Genève; Directeur Prof. J. de Ajuriaguerra), sous la responsabilité du Dr P. Dick, médecin chef, qui en a contrôlé l'effet thérapeutique et la tolérance.

FIGURE 32

*Lithiémie après absorption de comprimés contenant 600 mg de carbonate de lithium
(d'après B. Jönsson et coll.⁷¹)*



Cette population, composée de 23 patients hospitalisés, se répartit en 15 hommes et 8 femmes de 28 à 67 ans. La dose quotidienne est de 24 mval de lithium (soit 1320 mg de sulfate de lithium) administrée en deux fois, un comprimé à 07h00 et un second à 19h00.

Après un minimum de 15 jours de traitement, sous contrôles fréquents des taux plasmatiques, suffisant pour atteindre l'équilibre (steady-state), nous avons contrôlé la variation journalière de la lithiémie sur 9 patients de ce groupe et nous avons déterminé la disponibilité biologique de la préparation.

Comme critère de biodisponibilité, nous avons choisi parmi les méthodes indiquées par *Wagner*²³⁴ celle de la détermination du pourcentage de principe actif excrété par rapport à la dose quotidienne ingérée. C'est une méthode pratique quand il s'agit de malades, puisqu'elle ne nécessite ni interruption de l'administration du médicament ni comparaison plasmatique avec une autre préparation de référence sur le sujet. Par contre, elle est influencée par le volume de diurèse quotidienne et certainement par une éventuelle rétention du médicament, surtout dans la phase maniaque^{33,48}. Ainsi, les résultats obtenus correspondent à des valeurs inférieures à la biodisponibilité réelle. Enfin, cette méthode n'est valable que si le principe actif est éliminé principalement dans les urines, sans autre voie d'élimination majeure, ce qui est bien le cas du lithium.

Le principe actif est administré sous forme de solution aqueuse aux volontaires à jeun. Toutes les deux heures, chaque sujet boit 100 ml d'eau pour maintenir une diurèse suffisante. Aux temps indiqués sur les tableaux 24 et 25, 5 ml de sang veineux sont prélevés dans des tubes à centrifuger contenant des cristaux d'héparinate d'ammonium. Les échantillons sont centrifugés 10 minutes à 300 tpm et le plasma surnageant est transvasé et analysé par absorption atomique. De plus, les urines sont récoltées jusqu'à 96 heures et le lithium est dosé par la même méthode.

La forme galénique expérimentale est administrée dans les mêmes conditions.

Pour les essais cliniques avec la forme galénique industrielle, on prélève 5 ml de sang avant la prise du médicament, puis après 2 heures, 4 heures et 8 heures. L'administration aux malades n'est effectuée qu'après miction; les urines sont ensuite récoltées pendant 24 heures.

La tolérance de la préparation et les éventuels effets secondaires sont contrôlés et enregistrés au long de l'expérience par le clinicien.

IV.2.2 Dosage du lithium dans les urines et le plasma

Nous avons utilisé la technique décrite pour l'appareil UNICAM SP 90²³⁵, après une légère modification des conditions de dilution. Nous avons établi une courbe d'étalonnage avec les solutions indiquées dans le tableau 23.

Tableau 23

Préparations des solutions pour la courbe d'étalonnage

mval Li^+ /l	ml solution A	ml solution B	ml solution C	ml H_2O distillée
0,1	0,5	5	25	19,5
0,2	1,0	5	25	19,0
0,3	1,5	5	25	18,5
0,4	2,0	5	25	18,0
0,5	2,5	5	25	17,5

Solution A : $\text{Li}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0,640 g
 H_2O distillée ad 1 l

Solution B : NaCl 16,4 g
 H_2O distillée 1 l

Solution C : Ac. trichloracétique 50 g
 H_2O distillée ad 1 l

Dans un tube conique à centrifuger de 5 ml, on introduit 1 ml de plasma ou d'urine et 1,5 ml d'eau distillée. On ajoute ensuite sous agitation 2,5 ml d'acide trichloracétique à 20% et on centrifuge 10 minutes à 300 tpm. Les dosages sont effectués sur le liquide surnageant.

IV.3 Résultats et interprétation

IV.3.1 Sels de lithium en solution

Les résultats de la lithiémie après absorption du carbonate et du sulfate de lithium sont représentés respectivement sur les tableaux 24 et 25. Les moyennes de chaque groupe sont exprimées sur les figures 33 et 34.

Ces résultats mettent en évidence l'apparition de pics plasmatiques très prononcés, apparus 30 min après administration des solutions; deux sujets font exception, l'un avec des pics à 1 heure pour les 2 sels et l'autre avec un pic à 45 minutes pour le carbonate. La rapide distribution du lithium au cours des 3 premières heures est également mise en évidence.

De plus, nous n'avons pas constaté de différence significative des pics plasmatiques avec les 2 sels utilisés, comme le prouvent les figures 33 et 34.

Après 96 heures, les quantités cumulées de lithium éliminées dans les urines se situent entre 90 - 96% (entre 60 - 70% après 24 heures).

Tableau 24

Taux plasmatiques [$\text{mval Li}^+/\text{l plasma}$] après administration de carbonate de lithium en solution aqueuse

Sujets	Sexe	Age [année]	Poids [kg]	T e m p s d e p r é l è v e m e n t s [h]								
				0,5	0,75	1	2	3	4	6	8	24
K.V.	M	26	64	0,560	—	0,385	0,275	0,275	0,250	0,190	0,150	0,085
P.B.	M	36	76	0,525	—	0,560	0,315	0,210	0,190	0,135	0,125	0,100
J.V.	M	34	66	0,750	0,525	0,425	0,300	0,265	0,250	0,225	—	—
J.B.	F	24	45	0,525	0,650	0,500	0,400	0,300	0,265	0,250	—	—
E.D.	M	27	62	0,500	0,475	0,425	0,300	0,235	0,225	0,160	—	—
$\bar{x}$				0,572	0,550	0,459	0,318	0,257	0,236	0,192	0,137	0,090
				+0,101	+0,090	+0,070	+0,048	+0,035	+0,028	+0,046	+0,017	+0,010

Tableau 25

Taux plasmatiques [$\text{mval Li}^+/\text{l plasma}$] après administration de sulfate de lithium en solution aqueuse

Sujets	Sexe	Age [année]	Poids [kg]	Temps de Prélèvements [h]							
				0,25	0,50	0,75	1	2	4	8	
D.J.	F	39	51	0,390	0,540	0,480	0,400	0,320	0,240	0,200	
B.N.	F	20	56	0,375	0,600	0,540	0,455	0,345	0,230	0,170	
D.M.	F	20	53	0,295	0,560	0,480	0,455	0,310	0,230	0,155	
R.F.	M	28	60	—	0,755	0,625	0,510	0,400	0,275	0,210	
F.B.	F	27	61	—	0,270	0,400	0,570	0,385	0,285	0,220	
				$\bar{x}$	0,353	0,545	0,505	0,478	0,352	0,252	0,191
				s	$\pm 0,051$	$\pm 0,175$	$\pm 0,083$	$\pm 0,064$	$\pm 0,039$	$\pm 0,024$	$\pm 0,026$

FIGURE 33

Taux plasmatiques après administration orale de carbonate de lithium en solution

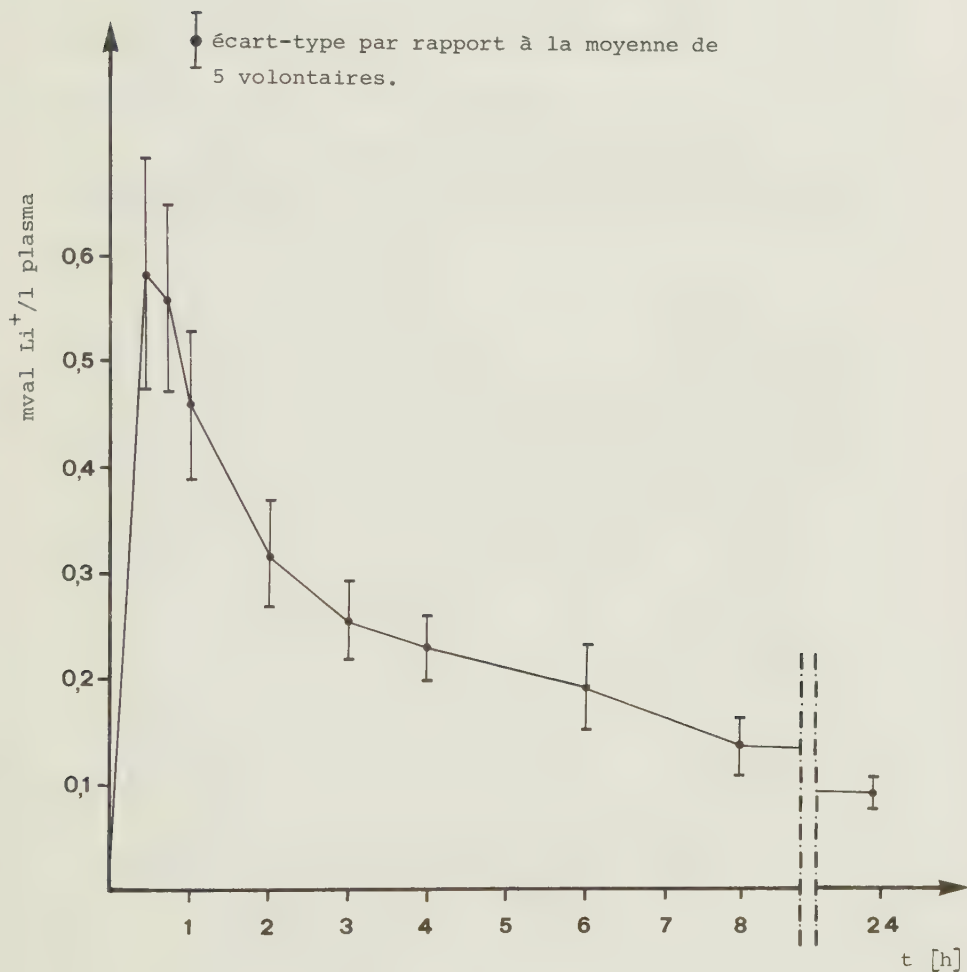
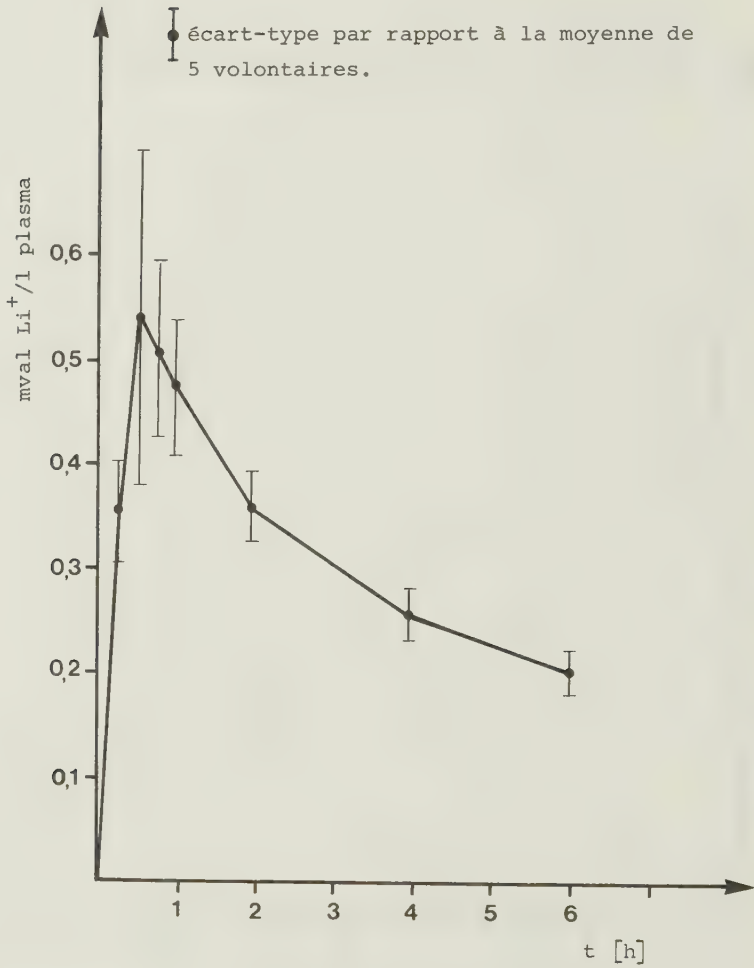


FIGURE 34

Taux plasmatiques après administration orale de sulfate de lithium en solution



Comparativement à ces résultats, nous reproduisons à titre indicatif, la courbe de lithiémie obtenue après administration de comprimés de 600 mg de carbonate de lithium trois fois par jour, empruntée à *Jönsson et Sedvall*⁷¹. Les pics sont proches de ceux obtenus avec les solutions aqueuses, ils sont même plus prononcés, en raison de la posologie utilisée.

Tous ces résultats mettent en évidence l'apparition de pics plasmatiques à la suite d'une administration conventionnelle de sels de lithium.

IV.3.2 Comprimés expérimentaux

Chaque volontaire d'un groupe de 5 sujets reçoit deux comprimés à action prolongée. Les valeurs de la lithiémie sont réunies dans le tableau 26; la moyenne des 5 résultats avec les écart-types sont exprimés sur la figure 35.

Tableau 26

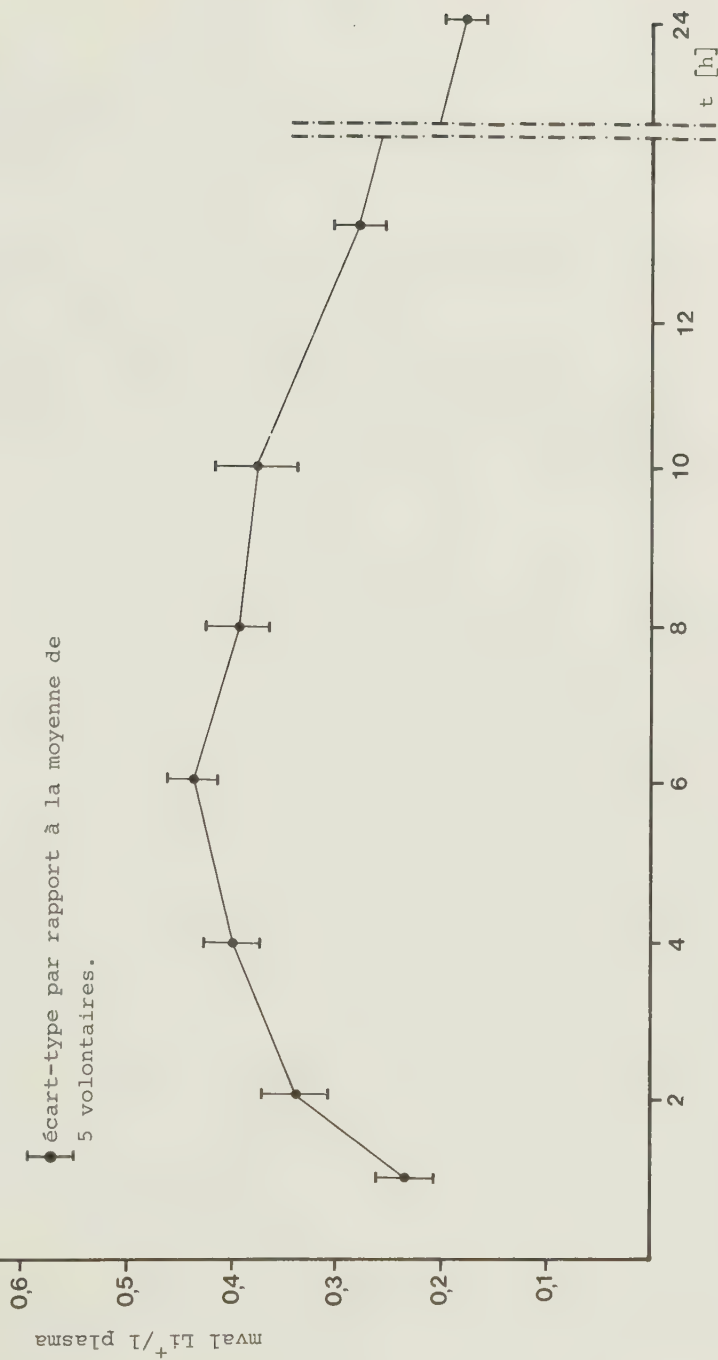
Taux plasmatiques [$\text{mval Li}^+/\text{l plasma}$] après administration de 2 comprimés expérimentaux de sulfate de lithium

Sujets	Sexe	année	Poids kg	Temps de prélèvements [h]							
				1	2	4	6	8	10	13	24
M.G.	F	23	52	0,340	0,460	0,520	0,460	0,420	0,390	—	—
C.M.	F	21	50	0,210	0,420	0,380	0,520	0,535	0,535	—	—
A.L.M.	F	25	52	0,240	0,340	0,370	0,405	0,355	0,290	0,255	0,160
R.G.	M	26	65	0,160	0,290	0,380	0,395	0,395	0,380	0,355	0,240
J.B.	M	26	70	0,215	0,290	0,380	0,435	0,340	0,290	0,240	0,150
				$\bar{x}$	0,233	0,360	0,406	0,443	0,409	0,377	0,183
				s	$\pm 0,066$	$\pm 0,077$	$\pm 0,063$	$\pm 0,050$	$\pm 0,077$	$\pm 0,100$	$\pm 0,049$

FIGURE 35

Taux plasmatiques après administration de comprimés expérimentaux de sulfate de lithium

écart-type par rapport à la moyenne de
5 volontaires.



Ces résultats mettent en évidence une très faible variation de la lithiémie entre 2 et 10 heures, avec un maximum après 6 heures.

IV.3.3 Essais cliniques avec les comprimés industriels

Les résultats des taux plasmatiques obtenus au cours de la journée lors du traitement à long terme avec la forme galénique industrielle sont présentés sur le tableau 27 et la figure 36.

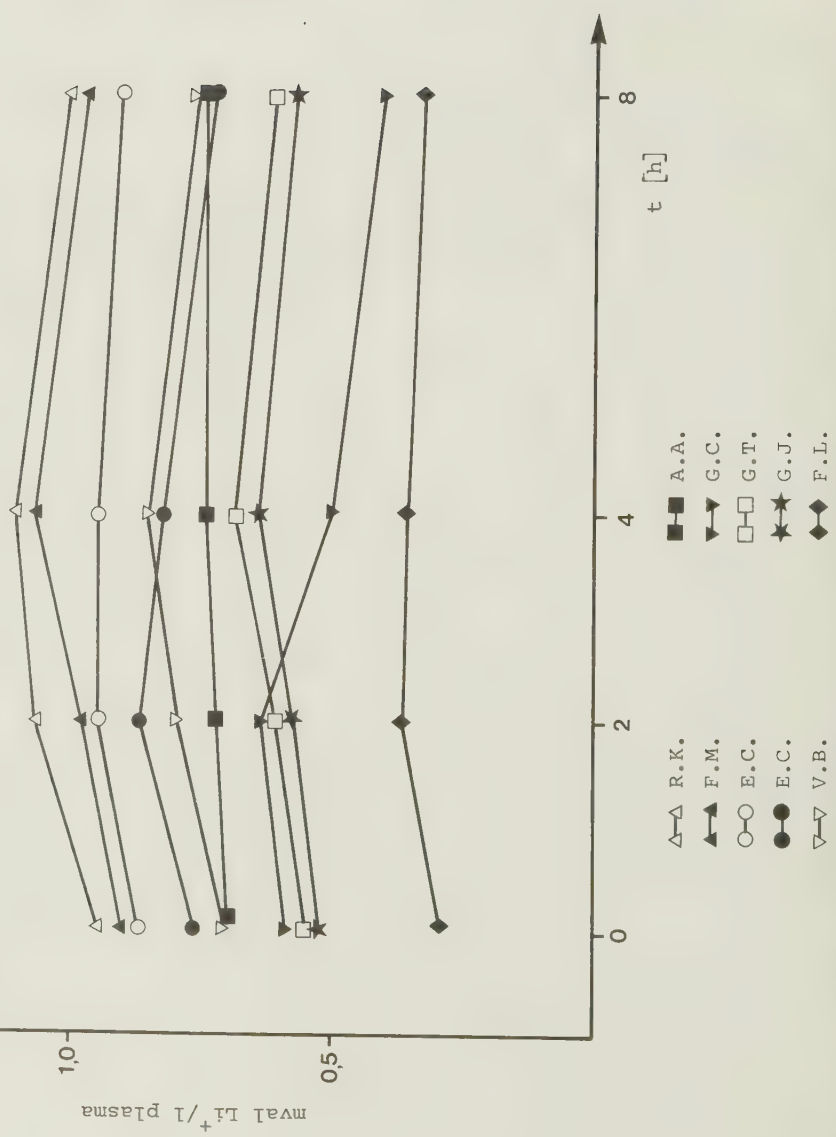
Tableau 27

*Taux plasmatiques [$\text{mval Li}^+/\text{l plasma}$] après administration
de comprimés de sulfate de lithium à des patients*

Patients	Sexe	Age [année]	Poids [kg]	Temps de prélèvements [h]			
				0	2	4	8
R.K.	M	37	70	0,940	1,080	1,110	1,000
F.M.	M	59	67	0,895	0,980	1,080	0,970
E.C.	M	60	75	0,870	0,960	0,960	0,905
V.B.	F	52	70	0,690	0,790	0,840	0,740
A.A.	F	40	59	0,690	0,710	0,750	0,740
G.T.	M	32	64	0,530	0,615	0,690	0,600
G.J.	M	43	102	0,520	0,580	0,640	0,570
E.C.	M	60	75	0,760	0,870	0,830	0,690
F.L.	M	50	81	0,265	0,370	0,340	0,320
			$\bar{x}$	0,684	0,773	0,804	0,726
			s	$\pm 0,217$	$\pm 0,226$	$\pm 0,238$	$\pm 0,216$

FIGURE 36

Taux plasmatiques après administration de comprimés de sulfate de lithium à 10 patients



Ces résultats mettent en évidence l'absence totale de pics plasmatiques et la présence d'un plateau de la lithiémie. Comme prévu, on constate des variations de concentration d'un individu à l'autre, dues aux paramètres physiologiques propres à chaque sujet^{68,70}, et à l'état normal ou pathologique des patients^{33,48}.

La variation journalière de la lithiémie est calculée sur 9 patients après élimination des résultats de l'un deux (G.C.), qui a reçu $2\frac{1}{2}$ comprimés par jour.

Le tableau 28 indique la différence de la lithiémie observée au cours de la journée par rapport à celle trouvée juste avant la prise du médicament le matin. La figure 37 donne les moyennes de 9 déterminations pour chaque temps de prélèvement.

Les résultats de l'excrétion urinaire, qui permettent le calcul de la disponibilité biologique de la préparation sont groupés dans la figure 38. Pour les patients examinés, sa valeur atteint en moyenne 89% (écart-type = $\pm 14,66\%$), ce qui peut être considéré comme très satisfaisant, une faible quantité³³ pouvant s'éliminer par d'autres voies.

Tous les patients auxquels nous avons administré ces comprimés de sulfate de lithium à action prolongée ont montré une excellente tolérance au principe actif et à sa forme galénique²³⁶. Le clinicien n'a rencontré aucun des effets secondaires mineurs (nausée, tremblement, fatigue, etc.) connus avec la forme habituelle du médicament après plusieurs semaines et même plusieurs mois de traitement continu. Toutefois, l'administration d'une dose unique relativement élevée (21,6 mval Li^+) lors des essais préliminaires, a provoqué des diarrhées sur deux volontaires. Un des malades a signalé le même trouble, mais transitoire malgré la poursuite du traitement.

Après une expérience de plus de deux ans²³⁷, le clinicien préconise cette préparation non seulement parce qu'elle diminue les effets secondaires, mais aussi leur intensité.

Tableau 28

Variations journalières de la lithiémie [mval Li^+ /l plasma] après administration de comprimés de sulfate de lithium à des patients

Patients	Temps de prélèvements [h]		
	2	4	8
R.K.	0,140	0,170	0,060
F.M.	0,085	0,185	0,075
E.C.	0,090	0,090	0,035
V.B.	0,100	0,150	0,050
A.A.	0,020	0,060	0,060
G.T.	0,085	0,160	0,070
G.J.	0,060	0,120	0,050
E.C.	0,110	0,070	0,070
F.L.	0,105	0,075	0,055
$\bar{x}$	0,088	0,120	0,043
s	$\pm 0,033$	$\pm 0,047$	$\pm 0,043$

FIGURE 37

Variation journalière de la lithiémie après administration de comprimés de sulfate de lithium

┌ ── ● ── ┐
écart-type par rapport à la moyenne de
9 patients.

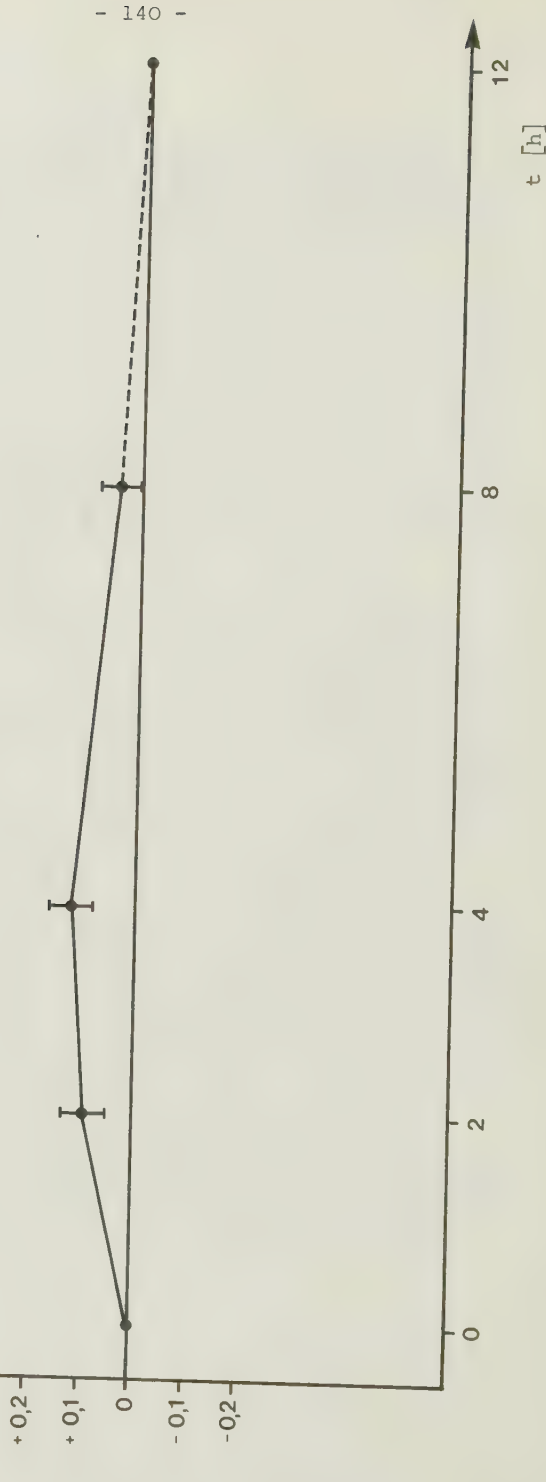
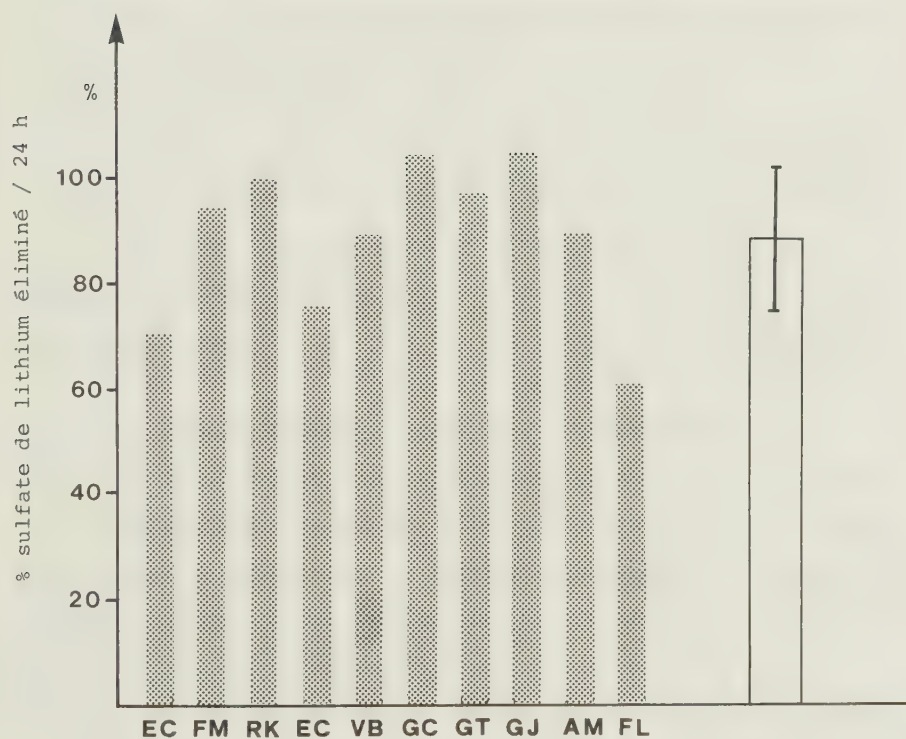


FIGURE 38

*Elimination urinaire du sulfate de lithium
pendant 24 h*



Conclusions générales et résumé

Certains effets secondaires observés lors du traitement avec des sels de lithium correspondent à l'apparition des pics plasmatiques. La suppression de ces derniers nécessite une libération progressive et prolongée du principe actif. Nous avons cherché à atteindre ce but en développant deux formes galéniques, des microgranules enrobés et des comprimés formés de matrices hydrophiles. Nous avons essentiellement poursuivi notre étude avec les comprimés, en raison de la simplicité de leur fabrication et de leurs caractéristiques de libération. De plus, nous avons choisi le sulfate de lithium, de préférence au carbonate; en effet, la libération de ce dernier sel est fortement influencée par les fluctuations de pH du tractus digestif.

Le procédé que nous avons développé dans ce travail a abouti à la production industrielle de comprimés dont les conditions de libération ne sont que très peu sensibles aux variations de différents paramètres technologiques ou de facteurs simulant les conditions physiologiques du tractus gastro-intestinal.

Des mesures de lithiémie effectuées sur des volontaires ont confirmé la libération progressive *in vivo* du principe actif par la disparition des pics plasmatiques observés avec les solutions ou les formes conventionnelles.

Des essais cliniques ont mis en évidence le maintien d'un plateau de la lithiémie au cours du traitement, la disparition des effets secondaires rencontrés avec les formes galéniques conventionnelles et la bonne biodisponibilité de la préparation.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Nelson E.*, Clin. Pharmac. Therap. 4, 283 (1963).
2. *Ballard B. et Nelson E.*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Pub. Co., Easton Penn., 14ème éd., p. 1699, 1970.
3. *Nairn G.*, Canad. Pharm. J. 102, 336 (1969).
4. *Wilson A.*, J. Pharm. Pharmacol. 11, 44 T (1959).
5. *Lazarus J. et Cooper J.*, J. Pharm. Pharmacol. 11, 257 (1959).
6. *Dragstedt C.A.*, J. Amer. Med. Assoc. 168, 1652 (1958).
7. *Khanna S.C.*, Thèse de doctorat No 4178, EPF, 1969.
8. *Abrahams A. et Linnell W.H.*, The Lancet, 1957, p. 1317.
9. *Rosen E., Free S.M. et Heil G.C.*, J. Pharm. Sci. 60, 1900 (1971).
10. *Christenson G.L. et Dale L.B.*, U.S. Pat. 3 065 143 (1962).
11. *Nairn G.*, Canad. Pharm. J. 102, 368 (1969).
12. *Hermellin V.M.*, Drug Cosm. Ind. 94, 36 (1964).
13. *Campbell J.A. et Morrison A.B.*, J. Amer. Med. Assoc. 181, 102 (1962).
14. *Cury S.H. et Hollister L.E.*, J. Mond. Pharm. 13, 24 (1970).
15. *Spigelman M. et McNabb R.W.*, Brit. Med. J. 4, 534 (1971).
16. *Wagner J.G., Carpenter O.S. et Collins E.J.*, J. Pharmacol. Exptl. Ther. 129, 101 (1960).
17. *Ponomareff-Baumann M., Soliva M. et Speiser P.*, Pharm. Acta Helv. 43, 158 (1968).
18. *Völker R.*, Arzneim.-Forsch. 13, 76 (1963).
19. *Schou M.*, Pharmacol. Rev. 9, 17 (1957).
20. *Fieve R.R.*, Int. J. Psychiat. 9, 375 (1970/71).

21. Gershon S., Clin. Pharmac. Ther. 11, 168 (1970).
22. Zahl P.A. et Cooper F.S., Radiology 37, 673 (1941).
23. Lange C., Bidrag til urinsyre-diatesens Klinik. Hospitalstidende 5, 1 (1897).
24. Cade J.F.J., Med. J. Aust. 36, 349 (1949).
25. Schou M., Acta Pharmacol. toxicol. 15, 70 (1958).
26. Schou M., Acta pharmacol. toxicol. 15, 85 (1958).
27. Schou M., Acta pharmacol. toxicol. 15, 115 (1958).
28. Schou M., Juel-Nielsen N., Strömberg E. et Voldby H., J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 17, 250 (1954).
29. Schou M., Nervenarzt 42, 1 (1971).
30. Baer L., Durell J., Bunney W.E., Levy B.S., Murphy D.L., Greenspan K. et Cardon P.V., Arch. Gen. Psychiat. 22, 40 (1970).
31. Platman S.R. et Fieve R.R., Arch. Gen. Psychiat. 20, 285 (1969).
32. Giacobini E., Acta Psychiat. Scand., Suppl., 207, 85 (1969).
33. Hullin R.P., Swinscoe J.C., McDonald R. et Dransfield G.A., Brit. J. Psychiat. 114, 1561 (1968).
34. Lazarus J.H., Revue CIBA, (1973).
35. Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T. et Schou M., Psychopharmacologia (Berlin) 11, 345 (1967).
36. Coppen A., Brit. J. Psychiat. 113, 1237 (1967).
37. Revol L., Pharm. Hosp. Franç. 18, 139 (1971).
38. Baastrup P.C., Schou M., Arch. Gen. Psychiat. 16, 162 (1967).
39. Baastrup P.C., Poulsen J.C., Schou M., Thomsen K. et Amdisen A., The Lancet, 1970, p. 226.
40. Dick P., Eisenring J.J. et Yanniotis G., Congrès International de Thérapeutique, Barcelone 1971.
41. Angst J., Weis P., Grof. P., Baastrup P.C. et Schou M., Brit. J. Psychiat. 116, 604 (1970).

42. Egli H., Schweiz. med. Wschr. 101, 157 (1971).
43. Melia P.I., Brit. J. Psychiat. 116, 621 (1970).
44. Grof P., Schou M., Angst J., Baastrup P.C. et Weis P., Brit. J. Psychiat. 116, 599 (1970).
45. Angst J., Grof P. et Schou M., The Lancet, 1969, p. 1097.
46. Coppen A., Noguera R., Bailey J., Burns B.H., Swani M.S., Hare E.H., Gardner R. et Maggs R., The Lancet, 1971, p. 275.
47. Levy B.S., J. Amer. Med. Assoc. 206, 1045 (1968).
48. Greenspan K., Goodwin F.K., Bunney W.E. et Durell J., Arch. Gen. Psychiat. 19, 664 (1968).
49. Van der Velde C.D., Amer. J. Psychiat. 127, 345 (1970).
50. Warick L.H., Dis. Nerv. Syst. 27, 527 (1966).
51. Schou M., Encéphale No 4, 281 (1971).
52. Eyssette M., Chazot G., Fournis Y., Aimard G. et Devic M., Nouv. Presse méd. 25, 1695 (1972).
53. Schou M., Baastrup P.C., Grof P., Weis P. et Angst J., Brit. J. Psychiat. 116, 615 (1970).
54. Schou M. et Baastrup P.C., J. Amer. Med. Assoc. 201, 696 (1967).
55. Schou M., Acta Psychiat. Scand., Suppl., 207, 49 (1969).
56. Amdisen A. et Schou M., The Lancet, 1967, p. 507.
57. Radomski J.L., Fuyat H.N., Nelson A.A. et Smith P.K., J. Pharmacol. 100, 429 (1950).
58. Consbruch U., Orth M. et Degkwitz R., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24, 1077 (1974).
59. Greil W., Schnelle K. et Seibold S., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24, 1079 (1974).
60. Ljungberg S. et Paalzow L., Acta Psychiat. Scand., Suppl., 207, 68 (1969).
61. Schou M., Amdisen A. et Thomsen K., Acta Psychiat. Scand., Suppl., 203, 153 (1968).

62. *Matussek N. et Hessling P.*, *Nervenarzt* 42, 376 (1971).
63. *Amdisen A.*, *Acta Psychiat. Scand.*, Suppl., 207, 55 (1969).
64. *Allgen L.G.*, *Acta Psychiat. Scand.*, Suppl., 207, 98 (1969).
65. *Schou M.*, *Amdisen A. et Trap-Jensen E.J.*, *Nord. Med.* 77, 831 (1967).
66. *Amdisen A. et Skjoldborg H.*, *The Lancet*, 1969, p. 213.
67. *Winek C.L.*, *Amer. J. Hosp. Pharm.* 28, 351 (1971).
68. *Baldessarini R.J. et Stephens J.H.*, *Arch. gen. Psychiat.* 22, 72 (1970).
69. *Biniek E. et Koch W.*, (sous presse).
70. *Zvolsky P. et Grof P.*, *Activ. Nerv. pup. (Praha)* 10, 292 (1968).
71. *Jönsson B. et Sedvall G.*, *Läkartidningen* 64, suppl. III, 68 (1967).
72. *Caldwell H.C., Westlake W.J., Connor S.M. et Flanagan T.*, *J. Clin. Pharmac.* 11, 349 (1971).
73. *Amdisen A. et Sjögren J.*, *Acta Pharm. Suecica* 5, 465 (1968).
74. *Sjögren J. et Fryklöf L.E.*, *Pharmac. Revy* 59, 171 (1960).
75. *Coppen A., Bailey J.E. et White S.G.*, *J. Clin. Pharmac.* 9, 160 (1969).
76. *Fyrö B., Pettersson U. et Sedvall G.*, *Pharmac. Clin.* 2, 236 (1970).
77. *Consbruch U. et Koufen H.*, *Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmacol.* 5, 2 (1972).
78. *Otto U., Paalzow L. et Surén G.*, *Acta Pharm. Suecica* 9, 595 (1972).
79. *Stempel E.*, *J. Amer. Pharm. Assoc. (Pract.Ed.)* 20, 334 (1959).
80. *Stempel E.*, *J. Amer. Pharm. Assoc. (Pract.Ed.)* 20, 393 (1959).
81. *Swintosky J.V.*, *Drug Cosm. Ind.* 87, 464 (1960).
82. *Jusko W.J. et Gibaldi M.*, *J. Pharm. Sci.* 61, 1270 (1972).
83. *Sandell E.*, *Pharmaceutics Galenical pharmacy*, Almopiet & Wiksell Intern. Booksellers, Stockholm 1968.

84. Hänzelmann B. et Voigt R., Pharmazie 26, 57 (1971).
85. Sjögren J., J. Mond. Pharm. 3, 322 (1967).
86. Stempel E., Drug Cosm. Ind. 98, 44 (1966).
87. Stempel E., Drug Cosm. Ind. 98, 36 (1966).
88. Münzel K., Dtsch. Apoth.-Ztg. 104, 797 (1964).
89. Ritschel W.A., Drug Design, vol. IV, p. 37, ed. Ariens E.J., Academic Press, New York et Londres 1973.
90. Blythe R.H., Drug Standards 26, 1 (1958).
91. Finholt P. et Solvang S., J. Pharm. Sci. 57, 1322 (1968).
92. Delporte J.P., Pharm. Acta Helv. 45, 525 (1970).
93. Lehmann K., Drugs made in Germany 10, 115 (1967).
94. Lehmann K., Drugs made in Germany 11, 34 (1968).
95. Rothgang G., Drugs made in Germany 11, 117 (1968).
96. Schou A. et Rasmussen P., Farm. Tidende 78, 81 (1968).
97. Cooper J., Drug Cosm. Ind. 81, 312 (1957).
98. Dallavalle V. et Gall G., Il Farmaco (Ed. Pr.) 25, 440 (1970).
99. Reynolds A.D., Manufacturing Chem. Aer. News. 41, 40 (1970).
100. Conine J.W. et Hadley H.R., Drug Cosm. Ind. 106, 38 (1970).
101. Michalski K., Pawlak E., Surowiecki J. et Pawlak Z., Acta Pol. Pharm. 24, 55 (1967).
102. Nessel R.J., DeKay H.G. et Banker G.S., J. Pharm. Sci. 53, 882 (1964).
103. Rosen E. et Swintosky J.V., J. Pharm. Pharmacol. 12, 237 T (1960).
104. Luzzi L.A., J. Pharm. Sci. 59, 1367 (1970).
105. Robinson M.J., Grass G.M. et Lantz R.J., J. Pharm. Sci. 57, 1983 (1968).
106. Grass G.M. et Robinson M.J., U.S. Pat. 3 237 596 (1966).
107. Coletta V. et Rubin H., J. Pharm. Sci. 53, 953 (1964).

108. *Asker A.F. et Becker C.H.*, J. Pharm. Sci. 55, 90 (1966).
109. *Robinson M.J., Moorestown N.J. et Svedres E.V.*, U.S. Pat. 2 805 977 (1957).
110. *Seager H. et Baker P.*, J. Pharm. Pharmacol. 24, Suppl., 123 P (1972).
111. *Kawashima Y., Matsuda K. et Takenaka H.*, J. Pharm. Pharmacol. 24, 505 (1972).
112. *Smith W.E., Buehler J.P. et Robinson M.J.*, J. Pharm. Sci. 59, 776 (1970).
113. *Robinson I.C. et Becker C.H.*, J. Pharm. Sci. 57, 49 (1968).
114. *Tanaka N., Takino S. et Utsumi I.*, J. Pharm. Sci. 52, 664 (1963).
115. *Nixon J.R., Khalil S.A.H. et Carless J.E.*, J. Pharm. Pharmacol. 18, 409 (1966).
116. *Doelker E. et Buri P.*, Pharm. Acta Helv. 50, 73 (1975).
117. *Chang T.M.S.*, Science 146, 524 (1964).
118. *Chang T.M.S., MacIntosh F.C. et Masen S.G.*, Can. J. Physiol. Pharmacol. 44, 115 (1966).
119. *Luzzi L.A., Zoglio M.A. et Maulding H.V.*, J. Pharm. Sci. 59, 338 (1970).
120. *Speiser P.*, J.S.Ph. 111, 629 (1973).
121. *Lazarus J., Pagliery M. et Lachman L.*, J. Pharm. Sci. 53, 798 (1964).
122. *Starha L. et Chalabala M.*, Ceskoslov. Farm. 18, 80 (1969).
123. *Chalabala M. et Starha L.*, Ceskoslov. Farm. 17, 290 (1968).
124. *Javaid K.A., Fincher J.H. et Hartman C.W.*, J. Pharm. Sci. 60, 1709 (1971).
125. *Raghunathan V. et Becker C.H.*, J. Pharm. Sci. 57, 1748 (1968).
126. *Hamid I.S. et Becker C.H.*, J. Pharm. Sci. 59, 511 (1970).
127. *Draper E.B. et Becker C.H.*, J. Pharm. Sci. 55, 376 (1966).
128. *Schwartz J.B., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 57, 274 (1968).

129. *Schwartz J.B., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 57, 278 (1968).
130. *Cusimano A.G. et Becker C.H.*, J. Pharm. Sci. 57, 1104 (1968).
131. *Ritschel W.A. et Ritschel-Beurlin G.*, Praep. Pharm. 5, 59 (1969).
132. *Levesque C.L.*, U.S. Pat. 2 987 445 (1961).
133. *Endicott C.J.*, U.S. Pat. 3 087 860 (1963).
134. *Farhadieh B., Borodkin S. et Buddenhagen J.D.*, J. Pharm. Sci. 60, 209 (1971).
135. *Farhadieh B., Barodkin S. et Buddenhagen J.D.*, J. Pharm. Sci. 60, 212 (1971).
136. *Desai S.J., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 54, 1459 (1965).
137. *Sjuib F., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 61, 1374 (1972).
138. *Sjuib F., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 61, 1381 (1972).
139. *Blanch J., Garcia F. et Arancibia A.*, Il Farmaco (Ed.Pr.) 23, 182 (1968).
140. *Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 55, 1224 (1966).
141. *Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 55, 1230 (1966).
142. *Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 55, 1235 (1966).
143. *Singh P., Desai S.J., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 56, 1542 (1967).
144. *Singh P., Desai S.J., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 56, 1548 (1967).
145. *Alp M.H. et Grant A.K.*, Med. J. Austr. 1, 447 (1969).
146. *Cramér G., Varnauskas E. et Werkö L.*, Acta med. Scand. 173, 511 (1963).
147. *Johansson R., Regardh G.G. et Sjögren J.*, Acta Pharm. Suecica 8, 59 (1971).

148. Gumma A., Dermanci M.A. et Bel F., Pharm. Acta Helv. 47, 577 (1972).
149. Graffner C. et Sjögren J., Acta Pharm. Suecica 8, 13 (1971).
150. Sjögren J., Acta Pharm. Suecica 8, 153 (1971).
151. Goodman H. et Banker G.S., J. Pharm. Sci. 59, 1131 (1970).
152. Rhodes C.T., Wai K. et Banker G.S., J. Pharm. Sci. 59, 1578 (1970).
153. Rhodes C.T., Wai K. et Banker G.S., J. Pharm. Sci. 59, 1581 (1970).
154. CIBA, Brit. Pat. 1 116 670 (1968).
155. Speiser P., DAS 1 229 248 (1967).
156. Khanna S.C. et Speiser P., J. Pharm. Sci. 58, 1114 (1969).
157. Khanna S.C., Jecklin T. et Speiser P., J. Pharm. Sci. 59, 614 (1970).
158. El-Egakey A., Soliva M. et Speiser P., Pharm. Acta Helv. 46, 31 (1971).
159. Khanna S.C., Soliva M. et Speiser P., J. Pharm. Sci. 58, 1385 (1969).
160. Khanna S.C. et Speiser P., J. Pharm. Sci. 59, 1398 (1970).
161. Widmann A., Eiden F. et Tenezer J., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20, 283 (1970).
162. Smith H.A., Evanson R.V. et Sperandio J.G., J. Amer. Pharm. Assoc. 49, 94 (1960).
163. Saunders L., J. Mond. Pharm. 4, 36 (1961).
164. Schlichting D.A., J. Pharm. Sci. 51, 134 (1962).
165. Wulff O., J. Pharm. Sci. 54, 1058 (1965).
166. Cass J.L. et Frederik W.S., Ann. Intern. Med. 49, 151 (1958).
167. Freed S.C., Keating J.W. et Hays E.E., Ann. Intern. Med. 44, 1136 (1956).
168. Chaudhry N.C. et Saunders L., J. Pharm. Pharmacol. 16, 234 (1964).
169. Borodkin S. et Yunker M.H., J. Pharm. Sci. 59, 481 (1970).

170. Chwiałkowska L., Pawlak E., Pawlak Z. et Chrzaszcz W.I., *Acta Polon. Pharm.* 24, 165 (1967).
171. Nash J.F. et Crabtree R.E., *J. Pharm. Sci.* 50, 134 (1961).
172. Singh P., Guillory J.K., Sokoloski T.D., Benet L.Z. et Bhatia V.N., *J. Pharm. Sci.* 55, 63 (1966).
173. Cavallito C.J. et Jewell R., *J. Amer. Pharm. Assoc. (Sci.Ed.)* 47, 165 (1958).
174. Saias E., Jondet A. et Philipe J., *Ann. Pharm. Franç.* 27, 557 (1969).
175. Jablon P.A., Banker G.S. et Smolen V.F., *J. Pharm. Sci.* 59, 1143 (1970).
176. Blythe R.H., *U.S. Pat.* 2 738 303 (1956).
177. McDonnel D.R., *Brit. Pat.* 742 007 (1955).
178. Nalin E., *U.S. Pat.* 2 963 402 (1960).
179. Lowey H., *U.S. Pat.* 2 853 420 (1958).
180. Shepard M., *U.S. Pat.* 3 080 294 (1963).
181. Kleber J.W., Nash J.F. et Lee C.C., *J. Pharm. Sci.* 53, 1519 (1964).
182. Caldwell H.C. et Rosen E., *J. Pharm. Sci.* 53, 1387 (1964).
183. Mesnard H.W., Rosen E. et Scott M.W., *U.S. Pat.* 2 986 475 (1961).
184. Cordes G., *Drugs made in Germany* 13, 92 (1970).
185. Rosen E., *J. Pharm. Sci.* 52, 98 (1963).
186. Rosen E., Ellison T., Tannenbaum P.J., Free S.M. et Crosley A.P., *J. Pharm. Sci.* 56, 365 (1967).
187. Rosen E., Polk A., Free S.M., Tannenbaum P.J. et Crosley A.P., *J. Pharm. Sci.* 56, 1285 (1967).
188. Greif M., *U.S. Pat.* 3 078 216 (1963).
189. Ries H.B., *Eirich. Aufbereitungs-technik* Nr. 11 (1971).
190. Kaplan L.L., *J. Pharm. Sci.* 54, 457 (1965).

191. *Cotta G. et Arancibia A.*, Il Farmaco (Ed.Pr.) 24, 766 (1969).
192. *Secard D.L.*, Drug Cosm. Ind. 90, 28 (1962).
193. *Morgado R.R., Sousa J.C.F., Cardoso M.M. et Prista L.N.*, Rev. Portuguesa Farmac. 16, 420 (1966).
194. *Baun D.C. et Walker G.C.*, Pharm. Acta Helv. 46, 94 (1971).
195. *Huber H.E., Dale L.B. et Christenson G.L.*, J. Pharm. Sci. 55, 974 (1966).
196. *Huber H.E. et Christenson G.L.*, J. Pharm. Sci. 57, 164 (1968).
197. *Klaudianos S.T.*, Pharm. Ind. 34, 976 (1972).
198. *Klaudianos S.T.*, Pharm. Ind. 35, 20 (1973).
199. *Nürnberg E. et Rettig E.*, Drugs made in Germany 17, 27 (1974).
200. *Nürnberg E., Rettig E. et Müller H.*, DAS 2 130 545 (1972).
201. *Lapidus H. et Lordi N.G.*, J. Pharm. Sci. 55, 840 (1966).
202. *Lapidus H. et Lordi N.G.*, J. Pharm. Sci. 57, 1292 (1968).
203. *Eriksen S.*, dans "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman L., Lieberman H. et Kanig J.L., eds. Lea & Febiger, Philadelphie, 1970.
204. *Merkle H.P.*, Thèse no 4741, ETH Zürich, 1972.
205. *Carstensen J.T.*, Theory of Pharmaceutical Systems Vol. II, Heterogeneous Systems, p. 286, Academic Press, New York - London, 1973.
206. *Wagner J.G.*, Biopharmaceutics and relevant Pharmacokinetics, 1st ed., p. 110-114, Drug Int. Pub., Hamilton, 1971.
207. *Hersey J.A.*, British Pharmaceutical Conference, discussion forum, Birmingham, September 1968.
208. *Jeannin Ch.*, Thèse de doctorat d'état, p. 12, 1971, Grenoble, France.
209. *Poole J.W.*, Drug Inf. Bull. 3, 8 (1969).
210. *Levy G. et Hayes B.A.*, New Engl. Med. 262, 1053 (1960).

211. *Ritschel W.A.*, Cours of Applied Biopharmaceutics II, chap. 22, p. 960, 1970.
212. *Goldman R.*, Drug. Cosm. Ind. 107, 52 (1970).
213. *Higuchi T.*, J. Soc. Cosm. Chem. 11, 85 (1960).
214. *Higuchi T.*, J. Pharm. Sci. 50, 874 (1961).
215. *Higuchi W.I.*, Proc. Amer. Assoc. Colleges Pharm. Teaching Seminar 13, 162 (1961).
216. *Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 56, 315 (1967).
217. *Higuchi T.*, J. Pharm. Sci. 52, 1145 (1963).
218. *Higuchi W.I.*, Conference post-graduate School on Diffusion in Pharmaceutical Formulation and Packaging, 1975.
219. *Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 51, 802 (1962).
220. *Cobby J.*, *Mayersohn M.* et *Walker G.C.*, J. Pharm. Sci. 63, 725 (1974).
221. *Cobby J.*, *Mayersohn M.* et *Walker G.C.*, J. Pharm. Sci. 63, 732 (1974).
222. *Denoël A.* et *Jaminet F.*, Presses universitaires de Liège, Cours de Pharmacie galénique 3, 116 (1968).
223. Tables scientifiques, Documenta Geigy, 6ème éd., p. 535, 1963.
224. *Malméjac J.*, Eléments de physiologie, Editions médicales Flammarion, 4ème éd., p. 351, 1969.
225. *Dotevall G.*, Acta Med. Scand. 170, 59 (1961).
226. *Ritschel W.A.* et *Orth H.*, J. Pharm. Sci. 56, 773 (1967).
227. *Levy G.* et *Hollister L.E.*, J. Pharm. Sci. 54, 1121 (1965).
228. *Duncan W.A.M.*, *McDonald G.* et *Thornton M.J.*, J. Pharm. Pharmacol. 14, 217 (1962).
229. *Atkinson R.M.*, *Bedford C.P.* et *Child K.J.*, Antibiot. Chemother. 12, 232 (1962).
230. *Ellø I.*, *Grünwald A.* et *Hortobagyi V.*, Dansk Tidsskr. Farm. 42, 185 (1968).
231. *Ionesco-Stoian P.*, *Florea V.*, *Aiteanu E.*, *Medianu M.*, *Moldovan A.* et *Bogdan C.*, Ann. pharm. franç. 24, 367 (1966).

232. *Ritschel W.A.*, Dtsch. Apoth. Ztg. 109, 236 (1969).
233. *Ritschel W.A.*, Österr. Apoth. Ztg. 24, 21 (1970).
234. *Wagner J.G.*, Biopharmaceutics and relevant Pharmacokinetics, 1st ed. p. 180-189, Drug Int. Pub, Hamilton, 1971.
235. Unicam atomic absorption method for the Unicam S.P. 90 atomic absorption spectrophotometer Li 1 "Lithium in Blood serum".
236. *Ventouras K.*, *Dick P.* et *P. Buri*, Schweiz. med. Wschr. 103, Nr 24, 878 (1973).
237. *Dick P.*, Revue Thérapeutique 32, (8), 532 (1975).

